Beiträge zur Frage

über die

Aufnahme und Ausscheidung des Eisens im tierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde einer medizinischen Fakultät
der Universität Rostock vorgelegt

von

Werner Hueck

aus **Lüdenscheid** i. W.

...CAD.
...ITÄTS-BIBL.

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1905.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Kobert.

I. Geschichtlicher Überblick über die Entwickelung der Frage nach der Resorption und Ausscheidung des Eisens.

Es gibt wohl nicht viele Fragen in der Medizin, die so uralt, so viel und doch so wenig übereinstimmend beantwortet worden sind, wie die nach dem Verhalten des Eisens im Organismus.

Ist doch das Eisen als wichtiger Bestandteil in unserem Blute vorhanden. Wenn die alten Kulturvölker auch wohl diese Kenntnis noch nicht hatten, das „Blut" kannten sie alle. Sie sahen, wie so viele Tiere, besonders der Hund, den sie beständig beobachten konnten, begierig das Blut leckten bezw. aussaugten; so ahnten sie auch wohl schon, daß es ein „ganz besonderer Saft" sein müsse. Wie anders könnten wir uns sonst den Gebrauch des Bluttrinkens und Essens blutreicher Speisen erklären, der sich doch durch die ganze Menschheitsgeschichte hinzieht? Wenn im mosaischen Gesetz das Bluttrinken mit Todesstrafe verboten wurde, so drückt sich darin doch nur die Abneigung des Gesetzgebers gegen heidnische Gebräuche aus, in denen das Bluttrinken eine hohe rituelle Bedeutung hatte. Auch die Edda weiß daher von den nordischen Göttern zu berichten, daß sie die Sitte des Schließens von Blutbruderschaft, wobei beide Beteiligten dem andern ihr Blut zu trinken gaben, kennen.

Der Indianer, der im Herzen gleichsam die Verkörperung des Blutes erblickte, aß ein rohes Herz als höchstes Kräftigungsmittel, und saugte auf der Jagd das

Blut des erbeuteten Wildes. Der junge Spartaner genoß seine Blutsuppen, um sich zum Kriegshandwerk zu stärken; und schon im Hippokratischen „Corpus“ finden wir genaue Vorschriften über den Blutgenuß und auch die interessante Bemerkung, daß das Blut ganz vom Körper aufgenommen werde (cit. nach Cloëtta)[114]. Selbst ein für die Wissenschaft so trauriger und dunkler Abschnitt, wie ihn das Mittelalter unserer Kulturentwickelung bescheerte, vermochte nicht, die Kenntnis von der heilsamen Wirkung des Blutes in Vergessenheit zu bringen. So manches heilende Tränklein, von seinem Bereiter ängstlich mit einem unverständlichen fremden Namen belegt, enthielt als wirksamen Bestandteil Blut, und welche Heilkraft man ihm zuerkannte, das zeigen die Indikationen: „Bald ists ein Digestivum, Alexipharmacum melancholiae et hypochondriae und bald die Panacee aller Kachexieen“, unter welchen Begriff man damals auch das zu fassen pflegte, was wir heute „Anämie“ und „Chlorose“ nennen.

Nachdem langsam die Kenntnis von der chemischen Beschaffenheit des Blutes zugenommen hatte, und nachdem man vor allem seinen Eisengehalt gefunden hatte, ging man auch experimentell mit vermehrtem Interesse an die „Eisenfrage“ heran. Von allen Seiten suchte man das Problem zu lösen; die „Theoretiker“ auf der einen, die „Praktiker“ auf der anderen Seite, machten sich an die Arbeit, und mit großem Fleiß trug man die Bausteine herbei, um schließlich erfahren zu müssen, daß sie keineswegs für den Bau auch sogleich paßten. Man machte die alte schmerzliche Erfahrung, daß die aus der Beobachtung am Krankenbett genommene Einsicht keine Bestätigung durch das Laboratorium erfahre. Praxis und Theorie standen sich gegenüber und keines schien sich mit dem anderen vereinen zu wollen. Die Literatur über das Eisen ist dabei so stark angewachsen, daß eine völlige Beherrschung derselben einem Anfänger nicht mehr möglich ist. Man bedenke z. B., daß bereits im

Jahre 1877 Scherpf[39]) eine 133 Seiten lange Schrift erscheinen ließ: „Die Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus“ (Würzburg 1877), die lediglich eine Zusammenfassung der bis dahin bekannten Tatsachen ist und in deren Literaturübersicht nicht weniger als 288 Arbeiten über das Eisen angeführt werden. Physiologen und physiologische Chemiker, Pathologen und Pharmakologen und nicht zum wenigsten die Kliniker haben sich seit jener Zeit bis auf den heutigen Tag immer weiter mit der Eisenfrage befaßt und dadurch die Literatur mindestens noch verdoppelt. Über einzelne wichtige Punkte ist dabei eine Übereinstimmung erzielt worden, aber über die meisten wogt der Streit der Meinungen noch hin und her; was der eine Forscher als sicheres Ergebnis findet, stößt der andere um, und von einer endgültigen Lösung der Frage scheinen wir heute noch weit entfernt, zum Schmerz für jeden wissenschaftlichen Arzt, der so gern seine praktische Erfahrung gestützt und geklärt fände durch die Erfahrung am Experimentiertisch des Laboratoriums.

Ich will im Folgenden versuchen, einen ganz kurzen Überblick über die geschichtliche Entwickelung der „Eisenfrage“ zu geben, denn ohne einen solchen ist ein Verständnis der Probleme, die uns heute beschäftigen, unmöglich. Eine genaue Inhaltsangabe jeder Arbeit, die sich überhaupt irgend wie mit dem Eisen befaßt, zu liefern, kann nicht meine Aufgabe sein; ich muß mich darauf beschränken, die wichtigsten Arbeiten, die mit den von mir bearbeiteten Fragen in nächstem Zusammenhang stehen, anzuführen.

Wie es möglich war, daß die „Eisenfrage“ überhaupt zu einem Problem wurde, das so viele Richtungen in der großen „Medizin“ aufs lebhafteste interessieren mußte, dürfte durch folgende Tatsache klarer werden: Die Heilwirkung des Blutes oder auch des Eisens war, wie schon erwähnt, seit alters bekannt. Man verwandte es rein

empirisch bei allen möglichen Krankheiten, besonders aber bei der heute sogenannten „Chlorose“ und bei Anämien. Der Arzt sah die blasse fast blutleere Farbe seiner Patienten; er verordnete Blut oder Eisen; die Farbe besserte sich zusehends, das Blut schien eine Vermehrung, eine Neubildung zu erfahren; was lag näher als der einfache Gedanke: Also gebraucht der Körper das künstlich zugeführte Eisen zur Blutbildung? Daß es doch für den Organismus eine ungeheure Aufgabe sein müsse, aus dem einfachen Molekül unseres künstlichen Eisenpräparates eine so sehr komplizierte Verbindung wie das Hämoglobin aufzubauen, diese Überlegung scheint nur wenigen gekommen zu sein; ja und selbst des großen Liebigs Lehre, daß Synthesen nur im Pflanzenreich vorkämen, und daß der tierische Organismus nur „abbaue“, konnte die obige Vorstellung nicht beseitigen. Aber der Zweifel an der Richtigkeit der so einfach erscheinenden Gedankenreihe war erwacht und wurde durch die Straßburger Schule gewaltig gestärkt. Einer dieser Forscher pflegte in seinen Vorlesungen den Glauben der Kliniker an die Resorbierbarkeit des Blutfarbstoffs oder gar des Eisens als „Ammenmärchen“ zu bezeichnen. Ein Rückblick auf die bislang erschienenen Arbeiten dürfte zeigen, welche Wandlungen die Vorstellung von der Resorption aller künstlich eingeführten Eisenpräparate im verflossenen Jahrhundert hat durchmachen müssen.

Am Anfang des 19. Jahrhunderts waren es Meyer[1]) 1800, Tiedemann und Gmelin[2]) 1820 und Wöhler[4]) 1824, die auf Grund ihrer Versuche bereits eine Resorption des künstlich zugeführten Eisens bezweifeln zu müssen glaubten. Plouviez[11]) bewies dann allerdings 1847 oder glaubte wenigstens bewiesen zu haben, daß durch eine Mehraufnahme von Chlornatrium auch die Quantität des im Blut enthaltenen Eisens gesteigert werde, und Heller[10]) behauptete im gleichen Jahre, gefunden zu haben, daß bei Eingabe von Limatura ferri und

Carbonas ferrosus, d. h. von metallischem Eisenpulver und von Ferrokarbonat, in den Faeces und in der Harnasche nur eine geringe Menge dieses Eisens sich wieder finde. Der fehlende Teil müsse also im Organismus zurückbehalten worden sein. Daß das Nahrungseisen resorbiert würde, glaubten Verdeil[12]) 1849 und Vio[15]) 1851 bewiesen zu haben, und zwar zeigte Verdeil[12]) durch einen Versuch am Hunde, daß die Asche eines mit Fleisch genährten Hundes mehr Eisen enthalte als die eines mit Brot genährten, und Vio[15]) wies nach, daß Katzen, die mehrere Tage gehungert, sich viel schneller erholten, wenn sie nur eisenreiche Nahrung erhielten, als wenn ihnen dazu auch noch künstliche Eisenpräparate eingegeben wurden. Die Ansicht von der Resorption der arzneilichen künstlichen Präparate des Eisens schien 1854 durch Kletzinsky[21]) definitiv widerlegt, der durch seine Versuche zu dem Schluß kam, daß nicht eines von sieben Eisenpräparaten (Extr. ferri pom., Jodeisen, Schwefeleisen, Eisenoxydhydrat, Eisenmetall als Pulver, Ferrolaktat, Ferriacetat) resorbiert würde. Es half nicht, daß 1867 Sabelin und Wassilewsky[30]) sowie Woronichin[32]) 1868 mit neuen Experimenten die alte Ansicht von Plouviez zu halten versuchten, daß Wild[36]) 1874 die Resorption des Nahrungseisens und Dietl und Heidler[37]) im selben Jahre auch die des Ferrum carbonicum saccharatum zu beweisen suchten und sich auch Forscher wie Scherpf[40]) 1878, Harnack[51]) 1883, Roßbach und Nothnagel[57]) 1885 für diese Ansicht aussprachen; andere Pharmakologen (Schmiedeberg) verlangten den Beweis durch das Tierexperiment, und der schien in der Tat nicht erbracht. Im Gegenteil, einer der ersten, der wirklich einwandfreie Versuche angestellt zu haben schien, Hamburger, glaubte durch zwei sehr sorgfältige Arbeiten 1878[42]) und 1880[43])

bewiesen zu haben, daß das künstlich zugeführte Eisen keinesfalls resorbiert wird.

Anfänglich hatte man die Eisenresorption durch zwei sehr einfache Experimente entscheiden zu können geglaubt. Erstens prüfte man, ob nach Eingeben von Eisen der Kot weniger Eisen enthielt, als gegeben worden war, und zweitens versetzte man den Harn mit Schwefelammon und prüfte, ob das eingegebene Eisen darin als schwarzer Niederschlag nachweisbar wurde. Beide Schlußfolgerungen sind aber ganz unrichtig. Was den Kot anlangt, war die stillschweigende Voraussetzung, daß bei eisenfreier Kost der Kot eisenfrei sein müsse. Diese Anschauung widerlegte nun aber schon 1852 Carl Schmidt[17]) in Dorpat, der durch Analysen des Kotes nicht nur der eisenfrei genährten, sondern selbst der hungernden Katze nachwies, daß noch am 11. Tage des Hungerns im Kot Eisen enthalten ist.

Damit war bewiesen, daß das abgenutzte Eisen der Körpergewebe durch den Darm ausgeschieden wird und per anum den Körper verläßt. Durch Hamburger kam nun die Bestimmung des Harneisens wieder in den Vordergrund. Schon Tiedemann und Gmelin[2]) hatten 1820 die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, daß der normale Harn Eisen enthält, und daß somit der Nachweis von Eisen in der Harnasche für die Frage der Eisenresorption aus Medikamenten nur verwandt werden kann, wenn er nicht qualitativ sondern quantitativ geführt wird. Solche quantitative Bestimmungen haben diese Forscher aber nicht gemacht; einzelne spätere Autoren fanden dann, daß bei normalen Tieren per os gereichtes sowie namentlich in großen Mengen subkutan injiziertes Eisen durch den Harn als solches ausgeschieden wird; wenigstens deuteten A. Meyer[14]) 1850, Lehmann[20]) 1853, Kölliker und Müller[24]) 1855 und H. Quincke[33]) 1868 ihre Befunde so. Ihre Versuche verliefen meist in der Weise, daß sie in dem Harn der

Tiere nach der Eiseneinspritzung durch einfachen Schwefelammonium-Zusatz eine Eisenreaktion erhielten oder erhalten haben wollten, was beim normalen Harn nicht der Fall ist. Schon Becquerel[6]) 1841 und Ihering[18]) 1852 standen auf Grund eigener Versuche diesen Angaben äußerst kritisch gegenüber; aber erst Hamburger[42, 43]) gelang es, wie gesagt, mit dieser Vorstellung, wenigstens was per os gegebenes Eisen anlangt, aufzuräumen. Auf Grund seiner Versuche glaubte er den Schluß machen zu dürfen (eine Kritik dieser Ansicht siehe bei Hall[105]) und Tartakowsky[172]), daß die während einer längeren Versuchsperiode verfütterten unorganischen Eisensalze beinahe vollständig im Kot wieder zu finden sind, und daß die innerhalb derselben Zeit im Urin ausgeschiedene Eisenmenge nur eine unbedeutende Zunahme erfährt. C. F. Müller[46]) bestätigte 1882, daß innerliche Eisendarreichung auf die Fe-Ausscheidung im Harn keinerlei Einfluß hat. Hamburger selbst hat nun zwar auf Grund seiner Arbeiten nie die direkte Behauptung ausgesprochen, daß das anorganische Eisen nicht resorbiert würde; aber aus seinen Versuchen hat man es allgemein und mit Recht geschlossen.

Als nun Kobert[50]) 1883 glaubte an Kaninchen gezeigt zu haben, und als 1885 von Cahn[56]) bestätigt worden war, daß nichtätzende Dosen von Mangansalzen von der unversehrten Darmschleimhaut nicht resorbiert würden, sondern nur in den Organismus aufgenommen würden, wenn sie in solchen Mengen zugeführt würden, daß sie eine lokale Schädigung der Schleimhaut entfalten könnten, da wurde diese Tatsache leicht auf das Eisen, das doch dem Mangan so nahe steht, übertragen, und alle wissenschaftliche Begründung des Glaubens an die Möglichkeit einer Resorption der alten Präparate unseres medikamentösen Eisens schien erlöschen zu sollen, während an dem Glauben der Resorbierbarkeit des Nahrungseisens keiner der

Pharmakologen jemals gezweifelt hat. Nur Bunge[54]) ging noch weiter. Er sprach im Jahre 1884 in seiner Arbeit „Über die Assimilation des Eisens“ zum ersten Mal den Satz aus, daß bei der Chlorose vielleicht nicht einmal das Nahrungseisen resorbiert würde, sondern daß die organischen Eisenverbindungen unserer Nahrung bei Chlorotischen wahrscheinlich zersetzt würden und eine Abspaltung ihres Eisens in Form von Schwefeleisen durch den bei Chlorotischen zu reichlich gebildeten Schwefelwasserstoff des Dünndarms erlitten. Diesen zu reichlich schon im Dünndarm vorhandenen Schwefelwasserstoff sollten die künstlich zugeführten Eisenpräparate „abfangen“, d. h. in Schwefeleisen umwandeln und dadurch das Nahrungseisen vor der analogen Zersetzung schützen. Bunge war auf diese Weise zu derselben Theorie gekommen, die schon vor ihm Kletzinsky[21]) und Hanon[16]) geäußert hatten. Außerdem sagt Bunge: „Unsere Nahrung enthält keine anorganischen Fe-Verbindungen. Das Eisen findet sich in unserer Nahrung nur in Form komplizierter organischer Verbindungen, die durch den Lebensprozeß der Pflanze erzeugt werden. In dieser Form wird das Eisen resorbiert und assimiliert, aus dieser Verbindung bildet sich das Hämoglobin.“ Es gelang ihm aus dem Eidotter einen Körper, das Hämotogen-Bunge, welches ja nicht mit den Hämatogen-Hommel zu verwechseln ist, zu isolieren, der eisenhaltig ist, sich aber durch sein Verhalten gewissen Reagentien gegenüber von sämtlichen bis dahin bekannten Eisenverbindungen unterschied und von Schwefelwasserstoff in alkalischer Lösung rasch quantitativ in Schwefeleisen umgewandelt wird.

Da der wachsende Embryo des Hühnchens seinen Eisengehalt aus dieser Verbindung nehmen muß, so bildet Bunges Hämatogen unbedingt die „Muttersubstanz“ des Hämoglobins für das Huhn, so lange es jung ist, und Bunge nannte sie daher

Hämoglobinogen oder verkürzt Hämatogen, d. h. Blutfarbstoffmuttersubstanz. Seit dieser Zeit unterscheiden wir in der Pharmakotherapie von eisenhaltigen Verbindungen: 1) anorganische Eisensalze im Sinne der gewöhnlichen Chemie; 2) locker gebundene organische Eisensalze, wie z. B. die Salze der organischen Säuren, z. B. apfelsaures, essigsaures, weinsaures, citronensaures Eisenoxyd, die alle sich gegen Schwefelammon sowie auch physiologisch wie die ersteren verhalten, d. h. rasch und quantitativ durch Schwefelammon in Schwefeleisen umgewandelt werden, 3) solche Substanzen, welche das Eisen fester gebunden enthalten, und die daher auf Schwefelammonzusatz a) sich nur langsam oder b) gar nicht schwärzen. Zu a) gehören Ferrum albuminatum, Ferrum peptonatum, Ferrum dextrinatum, Ferratin, Hämatogen-Bunge; zu b) gehören Hämoglobin, Methämoglobin, Hämatin und das Heer der Handelspräparate, welche aus Blut hergestellt werden. Bunges Arbeit fand sogleich die weiteste Beachtung; seine geistreiche, scheinbar so unendlich einfache und daher besonders plausible Theorie leuchtete namentlich allen spekulativ Denkenden ein, welche nicht Gelegenheit hatten, am Krankenbett diese Hypothese auf ihre Richtigkeit zu prüfen, und die Unmöglichkeit einer Resorption der bisherigen medikamentösen Eisenpräparate wurde bei den Theoretikern und auch vielen Praktikern zum herrschenden Dogma, das da lautete: „Nur das organische Eisen unserer Nahrung ist resorbierbar."

Diese Anschauung befestigte sich, als es gelang, dem Hämatogen ähnliche Verbindungen zu finden. So stellte v. Zaleski[59]) 1886 unter Kobert das Hepatin, eine Eisen-Nukleinverbindung aus der Leber, Schmiedeberg[107]) und Marfori[89]) 1892 eine Eisenverbindung der Leber sowie ein auf synthetischem Wege gewonnenes Handelspräparat, das Ferratin, dar. An der Resorbierbarkeit des

Lebereisens zweifelte niemand; für das Ferratin wurde sie von Marfori[89]), von Jaquet, Kundig[108]) und von Filippo de Filippi[104]) 1894 festgestellt. Hall[105]) konstatierte die Resorbierbarkeit des Carniferrins, einer von Siegfried dargestellten Eisenverbindung der Fleischsäure des Fleischextraktes; die des Hämatogen-Bunge hat 1891 Socin[68]) durch das Tierexperiment sicher gestellt. Auffällig erscheint vielleicht die Tatsache, daß demgegenüber Cloetta[134]) 1896 gefunden haben wollte, daß sowohl Hämoglobin als auch reines Haemin nicht resorbiert würden; demgegenüber sei darauf hingewiesen, daß Kobert[103]) schon 1894 gefunden hatte, daß Blutfarbstoff selbst vom Dickdarm in geringen Mengen resorbiert wird.

Auch v. Starck[145]) scheint 1898 die Resorption des Hämoglobins und Hämatins als zweifelhaft hinstellen zu wollen; er schreibt solchen Präparaten nur Appetit anregende Wirkungen zu.

Inzwischen hatte man sich weiter mit der Frage befaßt: erhält man nach künstlicher Eisenzufuhr eine Steigerung des Harneisens? Die Waltersche[62]) Arbeit 1887 konnte keine klare Entscheidung hierüber geben, da er zu widersprechenden Resultaten kam. Erst Gottlieb[69]) zeigte 1890 unter E. Ludwig mit voller Sicherheit, daß nach innerlicher Eingabe von Ferrum carbon. sacchar. und Blaudschen Pillen von einer Steigerung des Harneisens keine Rede sein könne, eher von einem Sinken der Fe-Werte. Ob nun das anorganische Eisen überhaupt nicht resorbiert wird, darüber äußert sich Gottlieb nicht, legt aber die früheren Hamburgerschen Resultate als verneinend in dieser Hinsicht aus. Auf jeden Fall schien aus Gottliebs Arbeit hervorzugehen, daß zur Entscheidung der Frage nach der Resorption von Eisenpräparaten die Untersuchung des Harns nichts lehren könne. Kobert wiederholte diese Versuche, aber unter Benutzung anderer Präparate und

mit anderer Methode. Er ließ zu diesem Behufe 1890 bis 1891 in Dorpat mehrere Arbeiten machen, die sich mit dieser Frage befaßten. Nachdem Damaskin[80]) eine exakte Methode der Harneisenbestimmung und als Mittelwert der 24-stündigen Ausscheidung durch den Harn bei mäßiger und blutfreier Ernährung 1 mg Fe gefunden hatte, zeigte Kumberg,[81]) daß Einnehmen von Ferrum carbonic. sacchar. und Ferrum citricum oxydatum in Dosen von über 100 mg pro die an der Ausscheidung des Eisens durch den Harn nichts ändern, was zu den Angaben von Gottlieb genau stimmt. Aus diesen Versuchen zog auch Kobert[84]) den Schluß: „ein positiver Beweis, daß diese und andere Präparate der Pharmakopoe überhaupt vom Organismus aufgenommen werden, läßt sich am Menschen durch Harnuntersuchungen gar nicht erbringen." Damaskin zeigte weiter, daß das normale Harneisen außerordentlich fest organisch gebunden ist, wie wir dies nur vom Hämoglobin und Hämatin im Organismus kennen. Kobert schloß daraus, daß das Harneisen wohl ein Derivat des Bluteisens sei, und daß vermutlich alle Eisenpräparate, welche dem Blutfarbstoff verwandt sind, aus dem Organismus als solches festes Harneisen ausgeschieden werden dürften. Busch[82]) fand dann, auf der Suche nach Präparaten, die sich anders als die offizinellen Eisenpräparate verhalten und den Kobertschen Anforderungen an ein brauchbares Fe-Präparat genügen, d. h. die bei nicht anämischen ganz gesunden Menschen als fest gebundenes organisches Harneisen binnen einiger Tage nach der Eingabe im Harn wieder erscheinen, daß auch Bunges Hämatogen kaum zu 1% im Harn wieder erscheint, daß aber vom Hämoglobin und Hämatin größere Mengen in den Harn als normales Harneisen übergehen. Hier sei erwähnt, daß kurz vor Busch der Italiener Gherardini[70]) 1890 den therapeutischen Wert des Hämoglobins und Hämatins

völlig geleugnet hatte, da es gar nicht resorbiert werde, während sein Landsmann Castellino[71]) fast gleichzeitig gerade das Gegenteil behauptet, aber nur klinisch wahrscheinlich gemacht hatte, während es nun von Busch[82]) bestätigt und chemisch bewiesen war.

Der Widerspruch zwischen Gherardini und Castellino erklärt sich nach Kobert daraus, daß es sehr gut resorbierbare und sehr schlecht resorbierbare Blutpräparate gibt. Die flüssig eingeführten werden von der Pepsinsalzsäure des Magens meist in teerartiger Form niedergeschlagen und überziehen die Magenwandungen des Menschen als schwarzer schmieriger Belag, welcher die Zellen der Schleimhaut an ihrer normalen Funktion hindert, sie reizt und leicht Erbrechen macht. Kobert kam daher zu der Überzeugung, daß es für den Menschen rationeller ist, ihm das Blut in einer im Magen nicht löslichen pulverförmigen reizlosen Modifikation zuzuführen. Er kam beim Suchen nach solchen vom Hämoglobin ganz ab, da dieses unter allen Umständen vom Magensaft doch in Hämatin verwandelt wird. Beim Herumprobieren kam er an eine Gruppe der Derivate des Hämoglobins, welche damals überhaupt noch nicht bekannt war, und die erst kürzlich durch Takayama[175]) als Kathämoglobine zusammengefaßt und nach einigen Richtungen hin erforscht worden sind. Einige dieser haben das Angenehme, daß sie durch den Magen reizlos durchpassieren und sich im Darm langsam ohne Verschmierung der Wandungen lösen. Ein solches, durch Einwirkung von Zinkstaub auf Blutfarbstoff entstehendes Präparat nannte Kobert Zinkhämol und nach Abscheidung der Hauptmenge des Zinks Hämol. Ein anderes Präparat, welches durch Einwirkung gesättigter Pyrogallollösung auf Blutfarbstoff entsteht, nannte Kobert Hämogallol. Busch konnte feststellen, daß bei Eingeben mässiger Mengen von Hämol und Hämogallol der Eisengehalt des menschlichen Harnes lang-

sam, aber um über 20 Prozent zunahm. Daß das Eisen des subuktan eingespritzten Pferde-Hämoglobins z. T. durch die Niere ausgeschieden wird, hat Schurig [139a]) an Kaninchen und Laspeyres [151a]) an Vögeln nachgewiesen.

Lépine [94]) kam 1892, wie vor ihm Gottlieb und Busch, ebenfalls zu dem Schluß, daß anorganische Eisenverbindungen keine Vermehrung des Harneisens bewirken. Für gewisse organische dagegen sah er eine solche Vermehrung wohl eintreten.

Man ersieht aus allem Angeführten, daß ebenso, wie die früher erwähnten Versuche, die Eisenfrage rein chemisch-analytisch durch Untersuchung des Kotes lösen wollten, so auch diese Versuche mit der quantitativen Bestimmung des Harneisens für die Resorption der offizinellen Eisenpräparate ziemlich ergebnislos blieben. So lag der Gedanke nahe, die Resorption und Ausscheidung des Eisens vielleicht durch genaue Untersuchung des Inhaltes einer isolierten Darmschlinge exakt zu bestimmen. Schon A. Mayer [14]) (1850) sowohl wie 1852 Bidder und Carl Schmidt [17]) hatten die Ausscheidung des Eisens durch die Darmschleimhaut sicher gestellt, und da die Anlegung Thiry-Vellascher Fisteln inzwischen bekannt geworden war, so schien die Lösung der Frage auf diesem Wege einfach. Aber auch hier sollte der wirkliche Erfolg eines Anderen belehren: Schon Quincke [33]) fand 1868, daß die Eisenausscheidung im Dünndarm nur gering sein könne; quantitativ sei sie nicht genau genug zu bestimmen, und deshalb die Frage nach der Resorption so nicht zu lösen. Scherpfs [40]) Versuche 1878 gaben zwar auch etwas widersprechende Resultate, doch kommt der Autor zu dem Schluß, daß eingespritztes Eisen aus einer solchen Fistel resorbiert werden könne. Lange Zeit ruhten dann die Versuche auf diesem Wege völlig; F. Voit [96]) berührte sie 1893 wieder und fand, daß nor-

malerweise Eisen beständig durch die Dünndarmfistel ausgeschieden werde, und zwar zu einem größeren Teil als durch die Nieren, daß aber die Resorption von Eisen im Dünndarm nur ganz minimal sei. Alle diese Autoren beobachteten immer nur eine kurze tierische Dünndarmschlinge; Kobert [103]) war es 1894 in der Dorpater chirurgischen Klinik möglich, an einem Kranken, dem wegen eines eingeklemmten Bruches ein Anus praeternaturalis angelegt werden mußte, den Dickdarm monatelang bezüglich seiner Funktionen ganz isoliert für sich zu untersuchen, und er fand bezüglich des Eisens: die Ausscheidung des menschlichen Dickdarms an Eisen beträgt pro die c. 1,006 mg Fe. F. Müller hat für den Hungerkünstler Cetti die tägliche Fe-Ausscheidung durch den ganzen Darmkanal auf 7 mg pro 24 Stunden festgestellt. Von diesen 7 mg muß also eins auf Konto der Dickdarmausscheidung gesetzt werden, da 1 mg Eisen auf die Gallenausscheidung zu setzen sein dürfte, bleiben für die Dünndarmausscheidung 5 mg Fe übrig. Bezüglich der Resorption fand Kobert, daß Hämoglobin und seine Derivate zu einem kleinen aber meßbaren Teile selbst vom Dickdarm des Menschen resorbiert werden.

In der letzten der oben erwähnten Dorpater Arbeiten 1891 weist Stender [83]) auf mikroskopischem Wege nach, daß sich das ins Blut in passender Form eingespritzte Eisen unter anderm in der Milz und Leber ablagert, und daß gewisse Leukocyten es nach der Darmschleimhaut transportieren, in der es ausgeschieden wird, und zwar im unteren Teile reichlicher als im oberen. Was die Anhäufung in der Leber und die Darmausscheidung anlangt, war dies eine Bestätigung dessen, was schon verschiedene Autoren angegeben hatten und was zuletzt Jakobj [63]) 1887 auf direkt chemischem Wege bewiesen hatte. Bei einer solchen Anhäufung des Eisens in der Leber lag wohl der Gedanke nahe, daß

die Galle vielleicht dieses Eisen rasch nach dem Darm hin ausscheide. Frühere Untersucher wenigstens müssen diesen Gedanken schon gehabt haben, denn vor Hamburger finden wir immer die Ansicht, daß das per os gereichte sowie das subkutan injizierte Eisen durch die Galle in erster Linie ausgeschieden würde. Ausführliche Literatur über diesen Punkt gibt Koberts Schüler Anselm [90]). Lusanna [90]) sprach sogar folgenden, anfangs vielleicht sehr einleuchtenden Gedanken aus: Das Eisen wird seitens der Magen- und Darmschleimhaut resorbiert und schnell durch die Galle ausgeschieden, um dann von neuem durch die Darmschleimhaut resorbiert zu werden. Also ein Kreislauf des Eisens! Hamburger [43]) in seiner zweiten Arbeit (1880) und vor allem auch der eben genannte Anselm [90]) (1891) haben nun bewiesen, daß in der Fistelgalle des Hundes pro 24 Stunden normaler Weise nur 1 mg Fe enthalten ist. Nach der exakten Arbeit Anselms muß weiter als bewiesen erachtet werden, daß auch nach Zufuhr reichlicher Mengen von Martialien in verschiedener Form, ja selbst in Form von Blutfarbstoff die Galle sich an der Ausscheidung des Eisens dieser Präparate nicht beteiligt.

Kurzum alle Versuche, die Frage nach der Resorption des Eisens durch Bestimmung seiner Menge in Harn, Kot, Galle usw., also durch die rein chemisch-analytische Methode zu entscheiden, ließen höchstens den Schluß zu, daß die organischen Eisenverbindungen unserer Nahrung und einige wenige, diesen ähnliche, künstlich hergestellte Verbindungen resorbiert würden, das anorganische Eisen dagegen nicht. Und so konnte Bunge auf dem XIII. Kongreß für innere Medizin im April 1895 in München, wo die ganze Eisenfrage ausführlich diskutiert wurde, den Satz aussprechen, daß das anorganische Eisen überhaupt nicht resorbiert werde, und in geistreicher Weise seinen Kollegen den

Rat erteilen, sich das Eisen für ihre Patienten doch nicht aus der Apotheke, sondern lieber vom Markt (in Gestalt von Spinat und Eiern) zu holen. Den Praktikern gegenüber, die ihm ihre guten Erfolge mit den anorganischen Eisenpräparaten bei der Chlorose vorhielten, sprach er etwas spöttisch von der Eisenbehandlung als einer „Suggestions-Therapie".

Aber der Theoretiker sollte nicht für immer unwidersprochen bleiben. Lange genug hatte seine geistreiche Hypothese geherrscht und hatte er mit seiner Autorität die Gegner erdrückt. Auf diesem Kongreß schon meldete sich lebhafter Widerspruch, und wir werden bald sehen, wie auch das stolze Gebäude der Bungeschen Eisenlehre vor den nackten Tatsachen zusammen brechen mußte. Einmal wurde Bunge entgegen gehalten, daß seine schöne Theorie von der Schwefelwasserstoffvermehrung im Dünndarm bei der Chlorose durch die Tatsachen nicht gestützt, sondern eher widerlegt würde: wenn wirklich das anorganische Eisen den Schwefelwasserstoff zu Schwefeleisen niederschlage und darauf seine günstige Wirkung beruhe, so müßten andere Salze, die wie z. B. das Mangan ebenfalls den Schwefelwasserstoff binden können, diese Wirkung doch auch haben. Woltering[112]) bewies aber für das Mangan 1895 gerade das Gegenteil, und außerdem hatte schon Steinfeld[60]) 1886 zeigen können, daß im Magen und Dünndarm bei Tieren nie H_2S zu finden sei, sondern höchstens im Dickdarm; für den Menschen hatten A. Macfadyen, Nencki und Frau Sieber[88]) den Nachweis geliefert, daß im Dünndarm H_2S höchstens in Spuren zu finden sei.

Aber auch Bunges apodiktische Behauptung, daß die anorganischen Eisenpräparate nicht resorbiert würden, blieb nicht unwidersprochen, und hauptsächlich Quincke[116 u. 121]) zeigte, daß man auf Grund anderer als der bisher immer üblich gewesenen Methoden auch zu einer ganz anderen Lösung der Eisenfrage kommen müsse. Wir hatten

gesehen, daß man bislang in erster Linie nur durch die quantitative chemische Analyse der Ausscheidungen die Frage hatte lösen wollen; inzwischen hatten sich nun aber allmälig einige Forscher auch auf einem ganz anderen Wege an die Lösung der alten Streitfrage herangemacht. Und zwar hatte man einmal versucht, ob sich, wenn man nach reichlicher Eisenzufuhr das Tier tötete, eine Zunahme des Ascheeisens des gesamten Tierkörpers oder einzelner Organe nachweisen lasse. Dies hat Kunkel[86]) 1891 bewiesen, der nach Zusatz von Liquor Ferri oxychlorati zum Futter bei Mäusen Zunahme des Ascheeisens des gesamten Körpers und bei jungen Hunden Zunahme des Ascheeisens in der Leber konstatierte, und der daraus auf eine Resorption dieses anorganischen Präparates schloß. In ähnlicher Weise bewies er[111]) 1895 durch Blutanalysen die Blutbildung aus anorganischem Eisen. Diese Ergebnisse bestätigte Hall[105]) 1894, indem er nachwies, daß auch durch das oben schon erwähnte Carniferrin Siegfrieds eine Steigerung des Ascheeisens des gesamten Körpers, so wie eine Zunahme des Ascheeisens in Leber und Milz bewirkt wird. Hier handelte es sich nun allerdings um ein „organisches“ Fe-Präparat, dessen Resorption auch die übrigen Autoren nie bezweifelt hatten. Weiter bestätigte 1895 Woltering[112]) die obigen Versuche Kunkels. Er zeigte, daß unter dem Einfluß künstlich zugeführter Gaben von schwefelsaurem Eisen das Lebereisen zunähme, und zwar häufe sich das Eisen in der Leber in Form einer komplizierten organischen Verbindung an, die wohl der Natur unseres Nahrungseisens sehr ähnlich sei; auch den Einfluß des schwefelsauren Eisens auf die Blutbildung bei künstlich anämisch gemachten Tieren beobachtete Woltering. Es sei erwähnt, daß Häusermanns[130]) Arbeit 1897 aus Bunges Laboratorium diese Resultate zu widerlegen schien; allein seine Versuche führten zu sich widersprechenden

Ergebnissen, und bindende Schlüsse lassen sich daraus wohl kaum ziehen. So schrieben schon Hochhaus und Quincke[121]) 1895 in ihrer berühmten Arbeit „Über Eisen-Resorption und Ausscheidung im Darmkanal" p. 160 in bemerkenswertem Gegensatz zu Bunge: „Die Beweise für die Fe-Resorption im Darm müssen nach diesen Resulten auf physiologisch-chemischem Wege als erbracht gelten." Nach den schon erwähnten Arbeiten von Bidder und C. Schmidt, Fr. Koch, Gottlieb und Jakobj schien ihnen auch die Ausscheidung des Eisens hauptsächlich durch den Darm genügend bewiesen.

Hochhaus und Quincke selbst gingen nun zur Entscheidung der Frage der Eisenresorption einen ganz neuen Weg, und zwar nicht den der chemischen Analyse, sondern den, durch mikrochemische Reaktionen den Weg des Eisens von seiner eventuellen Resorption bis zur Ablagerung und Ausscheidung zu verfolgen. Schon A. Mayer[14]) hatte 1850 auf diese Methode hingewiesen; man hatte sie aber wieder vergessen, bis Quincke sowie die Kobertschen Schüler Stender[83]), und besonders Samojloff[87 u. 100]) und Lipski[101]) sie wieder hervorgeholt und ihre Technik ausgebaut haben, wobei sie zu recht schönen Resultaten gekommen sind. Aber Hochhaus und Quincke gebührt unstreitig das Verdienst, durch ihre Arbeit die ganze Eisenfrage für die Zukunft in richtigere, zum mindesten fruchtbringendere Bahnen geleitet zu haben, als dies bisher der Fall gewesen. Durch ihre Methode (die ich bei Angabe meiner eigenen Versuchsmethode noch ausführlicher zu besprechen gedenke) kamen sie zu folgenden bedeutsamen Schlüssen: „Das bei Mäusen medikamentös zugeführte Eisen wird ausschließlich im Duodenum resorbiert und jedenfalls teilweise durch die Lymphwege den Mesenterialdrüsen zugeführt, teilweise in die Blutgefässe aufgenommen. Wahrscheinlich wird auch das sogenannte „Nahrungseisen"

an der gleichen Stelle resorbiert. Für die gereichten Fe-Präparate (Carniferrin, Ferratin, Ferropeptonat, Ferrum hydricum), die also keine Blutpräparate sind, war ein Unterschied der Resorption nicht erkennbar. — Die Ausscheidung des Eisens geschieht bei Maus, Frosch, Kaninchen, Meerschweinchen durch die Schleimhäute des Coecum und Dickdarms, doch scheinen die einzelnen Darmteile je nach der Tierspezies in verschiedenem Grade an der Ausscheidung beteiligt zu sein. Die Ausscheidung scheint in zeitlichen und örtlichen Schüben durch Auswanderung von Leukocyten und Abstoßung von Epithelien stattzufinden. Bei Maus und Ratte nimmt auch die Niere an der normalen Fe-Ausscheidung Teil."

Diese Quinckeschen Versuche bestätigten die Befunde Macallums[106]), die dieser schon 1894 veröffentlicht hatte; Hochhaus und Quincke waren aber ganz unabhängig von ihm zu ihren Resultaten gelangt. Macallum[106]) hatte ganz dieselbe Methode der mikrochemischen Untersuchung benutzt wie die beiden deutschen Forscher und hatte gefunden, daß beim Meerschweinchen auch anorganische Eisenverbindungen von der Darmschleimhaut resorbiert werden, und zwar findet, wenn die Mengen klein sind, Resorption nur in dem unmittelbar am Pylorus gelegenen Teil der Darmschleimhaut statt, während nach Verabreichung großer Mengen das Gebiet der Resorption die ganze Dünndarmschleimhaut betreffen kann. „Das Blutplasma ist der hauptsächlichste Faktor der Überführung des anorganischen Eisens von den Darmzotten zu anderen Körperteilen." In vermittelnder Weise kommt Hall[120]) mit der gleichen Methode 1896 zu dem Resultat, daß die Resorption des Carniferrins allein in den Epithelien des Duodenums deutlich sei, dagegen nur undeutlich in denen des Jejunum und gar nicht in denen des Ileum nachzuweisen sei. Sämtliche Arbeiten der

Folgezeit bestätigen oder ergänzen die Ansicht von Hochhaus und Quincke; sie gingen alle auf dem nun einmal betretenen Wege weiter, und es ist wohl am besten, sie kurz in möglichst chronologischer Reihenfolge hier aufzuzählen. 1896 fand Gaule[123 u. 124]), daß kurze Zeit nach der Eingabe eines Eisensalzes per os die Lymphe des Ductus thoracicus eisenhaltig wurde, woraus er schloß, daß die Lymphe den Transportweg des Eisens bilde; außerdem bestätigte er die Quinckesche Ansicht, indem er bewies, daß nicht nur organische, sondern auch anorganische Eisen-Verbindungen, und zwar alle ausschließlich vom Darmepithel des Duodenums resorbiert würden. Die anorganischen Verbindungen werden nach seiner Ansicht vor der Resorption durch organische Substanzen des Mageninhaltes in organische Verbindungen umgewandelt, was übrigens schon lange vor ihm in einer russischen Arbeit Podwyssotzki senior behauptet hatte. Es sei gleich hier bemerkt, daß Franz Müller[159]) 1900 die Unrichtigkeit der Gauleschen Ansicht von dem Transport des Eisens auf dem Lymphwege dartat, indem er an Katzen mit Ductus — thoracicus — Fistel zeigte, daß das Eisen nicht auf dem Lymphwege resorbiert wird, sondern vom Magen-Darmkanal aus direkt in die Blutbahn eintreten muß.

Die Vorstellung von der alleinigen Resorptionsfähigkeit des Eisens im Duodenum suchte Cloetta 1897[134]) und noch deutlicher 1900[158]) dahin zu erweitern, daß auch große Teile des Dünndarms — wenigstens bei Mäusen — fähig sein sollten, Eisen zu resorbieren. Für gewöhnlich sei dies allerdings nicht der Fall, und zwar glaubt Cloetta den Grund dafür in der fortschreitenden alkalischen Reaktion des Darmsaftes finden zu können, der die Eisenverbindungen so verändere, daß sie nicht mehr resorbiert werden könnten. Nathan[155]) bestätigte 1900 die Resorptions-Möglichkeit im Dünndarm durch Verfütterung von Eisensomatose bei Mäusen.

Den Magen ebenfalls als Resorptionsorgan ansehen möchte Hari[143]), der sich in seiner Arbeit 1898 dahin ausspricht, daß bei Hunden, die Ferrum hydrogenio reductum bekommen, auch im Magen von den gesamten Zylinderzellen Eisen aufgenommen wird. Der Hauptteil der Aufnahme fällt aber auch nach Meinung dieses Autors auf das Duodenum. In ähnlicher Weise äußerte sich 1899 Knape[149]), der bei Fischen und Ratten nach Einführung von Tinct. ferri pom. oder album. per os den Eisennachweis nicht bloß im Duodenum und Jejunum, sondern auch im Magen führen will.

Den Beweis, daß auch beim Menschen das der Fall sei, was man bisher nur an Tieren gesehen, bringt 1898 A. Hofmann [139]), der außer beim Meerschweinchen, wo er die früheren Ansichten bestätigte, auch beim Menschen dartun konnte, daß das Duodenum stets Eisengehalt zeigte und zwar eingeschlossen in „Transportzellen" des Zottenstromas und der Submucosa, im Jejunum dagegen nur ausnahmsweise Fe zu finden sei. Honigmann [140]) läßt allerdings in demselben Jahre auch den Dünndarm beim Menschen Eisen resorbieren.

Als eine Zusammenfassung aller bisherigen Arbeiten dürfte die Arbeit von Swirski [141]) 1898 in Dorpat anzusehen sein, zu der er noch unter Kobert angeregt worden war, und die folgende Resultate ergab: Beim normalen Meerschweinchen kommt Eisenreaktion vor im Duodenum, und zwar hier in 2 Formen: als feine Partikelchen in den Epithelzellen und an Leukocyten gebunden; ferner im Ileum und Coecum. Beim Hunger schwindet das Eisen der Epithelien; es bleibt das der Leukocyten, bis man das Kotfressen der Tiere verhindert, dann verschwindet auch dieses. Bei Eisenfütterung steigt die Menge der Eisenpartikel in den Epithelien des Duodenums, ebenso die der Leukocyten. Das Eisen geht nun durch die Epithelien der Zotten und durch die

Zwischenräume der Epithelien ins Blut über, in denen es von Phagocyten aufgenommen und zur Leber transportiert wird; ein Teil des Eisens dürfte in locker gebundener Form in die Chylus-Gefäße übergehen. Die Ausscheidung des Eisens bei künstlich mit Fe gefütterten Tieren scheint mittels kleiner eisenbeladener Leukocyten zu erfolgen, die im oberen und unteren Dickdarm auswandern; bei normalen Tieren waren solche Zellen nicht zu beobachten.

Weiter veröffentlicht v. Abderhalden [146–148]), ein Schüler Bunges, 1899 sehr umfangreiche und gewissenhafte Versuche an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Katzen, auf Grund deren auch dieser Autor zu dem Resultat kommt, daß intern appliziertes anorganisches Eisen resorbiert wird und zwar hauptsächlich im Duodenum, weniger in den Solitärfollikeln und Peyerschen Plaques des Dünndarms; eine Resorption im Magen konnte Abderhalden nie beobachten. Als Ausscheidungsorte kommen in Betracht: Coecum, Colon und Rectum, vielleicht in minimaler Weise die Nieren.

Zu fast den gleichen Ergebnissen kam Landau [165]) 1902, der die Resorption des Eisens beim Menschen und Tieren im Duodenum, seine Ausscheidung im Blind-, Dick- und Mastdarm vor sich gehen läßt.

Fassen wir die von den verschiedenen Autoren erlangten Ergebnisse zusammen, so lauten diese: organische wie anorganische Eisenverbindungen werden vom Magendarmkanal der Menschen und der Tiere resorbiert und zwar in erster Linie vom Duodenum, gelangen durch die Lymph- und Blutwege hauptsächlich in Leber, Milz und Knochenmark, von wo der Überschuß durch Leukocyten wieder zum Darm zurückgeschleppt wird, um im Blind-, Dick- und Mastdarm zur Ausscheidung zu kommen, zu einem nur geringen Teil und in anderer Form auch durch die Nieren.

Diese mühsam erkämpfte Einigkeit schien nun eine im Jahre 1903 veröffentlichte Arbeit von Tartakowsky [171]) über „die Resorptionswege des Eisens beim Kaninchen" wieder umstoßen zu sollen. Tartakowsky behauptete nämlich auf Grund seiner Versuche, daß einige Abschnitte des Darmkanals, wie Blind-, Dick- und Mastdarm, die man bislang für die Ausscheidungsstellen des Eisens gehalten hatte, ebenfalls Resorptionsorgane für die Eisenverbindungen seien, denn die in ihnen zu beobachtende mikroskopische Fe-Reaktion (nämlich eine mehr diffuse Färbung des Epithels, des Zottenstromas und des Zentralkanals) sei ganz die gleiche wie die der anderen Darmabschnitte. Eine Resorption des Eisens finde also im ganzen Magen-Darmkanal statt, und das zur Ausscheidung gelangende Eisen finde sich im Darm in einer Bindung, die mikrochemisch überhaupt nicht nachzuweisen sei, wofür Verfasser Beweise zu bringen versucht. Der Grund zu dieser Verschiedenheit der Auffassung Tartakowskys und der früheren Autoren liegt wohl darin, daß Hochhaus und Quincke, Macallum, Hall, Cloetta, Abderhalden usw. nur das in Form kleiner Körnchen in den Epithelien sichtbare Fe als auf dem Wege der Resorption befindlich erachtet hatten, während von anderen, zu denen auch Hari und Swirski schon gehörten, und nun ebenfalls von Tartakowsky, auch eine diffuse Reaktion berücksichtigt wird. Tartakowsky hält letztere sogar für eine zweite Form, in der das resorbierte Eisen sich in den Epithelzellen manifestiere. Einen prinzipiellen Unterschied kann ich zwischen dem Nachweis feiner Körnchen und einer diffusen Reaktion nicht zugeben, da wir ja gar nicht wissen, ob die Körnchen nicht z. T. Kunstprodukte, bedingt durch die Härtungs- und Nachweismittel, sind. Sie sind beim lebenden Tier vielleicht überhaupt nicht vorhanden, denn jeder Nachweis durch Schwefelammon oder Berliner Blau beruht auf einer

Ausfällung, d. h. auf körniger Abscheidung auch vorher völlig gelöster Substanzen. Natürlich ist die Arbeit von Tartakowsky auch sonst nicht ohne Erwiderung geblieben. Es erschien in neuester Zeit (1904) eine Arbeit von Sattler [173]), einem Schüler Quinckes, in der dieser Autor nachweist, daß die diffuse Reaktion der Epithelien nur mit größter Vorsicht zu betrachten sei und wohl auf späterer Imbibition und ähnlichen Täuschungen beruhen könne; jedenfalls sei „es nicht berechtigt, sie immer als ein Bild der Resorption zu deuten" (p. 25).

Sattler stellt seine Versuche an Hunden und Katzen an; also an Fleischfressern, und findet einen Unterschied im Verhalten der Schleimhaut des Magendarmkanals dieser Tiere zu den Befunden bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen. Er sagt p. 27: „Während bei diesen (Mäusen etc.) die Duodenalepithelien nach Eisenfütterung auf $(NH_4)_2S$ feinste Fe-Körnchen aufweisen und auch im Zottenstroma und in den Mesenterialdrüsen auf Fe reagierende Rundzellen sich finden, zeigen bei Hunden und Katzen die Duodenalepithelien niemals und die Lymphbahnen nur manchmal und in beschränktem Maße derartige Eisenreaktionen. Daß die bisweilen gefundene diffuse Fe-Reaktion auf postmortaler Imbibition beruhen kann, ist sicher; daß dieselbe ebenso wie die in verschiedenen Teilen des Magen-Darmkanals gefundene makroskopische Reaktion eine Resorption anzeigt, muß als möglich zugegeben werden, kann aber nicht als beweisend gelten. Wenn man mit Recht die Befunde im Duodenum und obersten Jejunum bei den erstgenannten Tieren als Resorption des Eisens deutet, ist es kaum anzunehmen, daß bei Hunden und Katzen an dieser Stelle keine Resorption stattfindet. Es ist dagegen sehr wahrscheinlich, daß sich das Eisen auf dem Resorptionsweg in einer Verbindung findet, die auf $(NH_4)_2S$ nicht reagiert."

Auch für die Ausscheidung im Dickdarm kommt man

bei dem häufigen Fehlen jeglicher Eisenreaktion in der Schleimhaut ohne die Annahme derartiger unsichtbarer Verbindungen nicht aus. Mikrochemisch findet man hier nämlich nicht immer Eisen, auch wenn es reichlich zugeführt worden war. Daß wirklich in der Asche Fe enthalten ist, dafür wurde der Beweis für den Darmkanal des Hundes auf chemisch-analytischem Wege von Gottlieb erbracht usw.

Alles in allem scheint mir Sattler weit mehr zu der vor Tartakowsky herrschend gewesenen Anschauung von der Resorption im Duodenum und der Ausscheidung im Coecum, Colon und Rectum hinzuneigen.

Eins dürfen wir nunmehr immerhin als endgültiges, unbestreitbares Ergebnis aller bisher erwähnten Arbeiten ansehen: entgegen der früher gültigen Bungeschen Lehre steht für uns heutzutage die partielle Resorption aller Eisenverbindungen fest. Wieviel Prozent der einzelnen Präparate resorbiert werden, und vor allem auf welche Abschnitte des Magendarmkanals sich diese Resorption beschränkt, und welche Abschnitte das Eisen ausscheiden, das sind noch immer mehr oder weniger umstrittene Fragen. Außerdem müssen wir den sogen. Blut-Präparaten, d. h. den den Hämatin-Komplex enthaltenden, wohl noch eine besondere Stelle einräumen, da es bisher gar nicht gelungen ist, ihren Resorptions- und Ausscheidungsweg mikrochemisch zu verfolgen, da das Eisen des Hämatinkomplexes, so lange dieser nicht zerstört ist, auf keins unserer mikroskopischen Fe-Reagenzien reagiert. Wir dürften uns vielleicht folgende Vorstellung machen: aus dem Hämoglobin wird im Magen Hämatin abgespalten, von diesem kommt, wie von allen Eisenpräparaten ohne Ausnahme, ein großer Teil im Kot unresorbiert wieder zur Ausscheidung; ein Teil wird aber auch wohl stets von den reduzierenden Mikroben des Darms, wie bei Fütterung des Hundes mit blutigem Fleisch leicht nachzuweisen ist, in Hämochromogen übergeführt; dieses ist in Wasser löslich

und kann relativ leicht resorbiert werden. Ob unverändertes Hämoglobin als solches vom Darmkanal resorbiert werden kann, ist unbewiesen. An der Resorption des Hämochromogens scheint, wie Koberts Versuche wahrscheinlich machen, der ganze Darm vom Duodenum bis zum Dickdarm beteiligt zu sein.

Aber noch ein anderes, schwer wiegendes Problem hatten wir bislang noch gar nicht berücksichtigt, nämlich das der Assimilation der verschiedenen Eisenverbindungen. Resorbiert werden einige Prozent freilich wohl von allen; aber assimiliert, d. h. zum direkten Aufbau komplizierter Verbindungen, wie z. B. des Hämoglobins, verwendet, brauchen sie deshalb noch keineswegs zu werden. Sehen wir uns einmal kurz die geschichtliche Entwickelung auch dieser Frage an.

Schon Hößlein[47]) 1882 schien durch seine Tierversuche eine Blutbildung aus medikamentösem Eisen wahrscheinlich gemacht zu haben, Kunkel, Oddie[86 u. 111]) und Monaco[91]) schlossen sich 1891 und Woltering[112]) 1895 dieser Ansicht an: Das resorbierte Eisen häuft sich in Leber, Milz und Knochenmark an, Organen, die in unmittelbarer Beziehung zur Blutbildung stehen. Bei künstlich anämisch gemachten Tieren hebt sich nach den übereinstimmenden Versuchen dieser Autoren Hämoglobin-Gehalt und Erythrocyten-Zahl des Blutes sehr bald, wenn man künstlich Eisen zuführt, während ohne solches das Ansteigen nicht beobachtet werden konnte. Welcher Schluß lag näher, als der, daß das resorbierte Eisen auch zur Blutbildung verwandt werde? Aber schon Bunge und Abderhalden[146]) 1900 standen dieser Ansicht skeptisch gegenüber und Hofmann[151]) kam in seiner 1900 geschriebenen Arbeit „Über die Rolle des Eisens bei der Blutbildung“ zu dem Schluß, daß zwar alle Eisenpräparate im Duodenum resorbiert würden und in Milz, Leber und Knochenmark zur Ablagerung gelangten, hier aber keineswegs selbst zur Hämoglobin-Bildung

verwandt würden, sondern lediglich einen „Reiz“ auf dieses blutbildende Organ ausübten, demzufolge die Heranreifung der in ihm gebildeten Jugendformen der Erythrocyten zu kernlosen, in die Zirkulation eintretenden roten Blutkörperchen beschleunigt würde. Die Chlorose besteht nach Hofmann mit der größten Wahrscheinlichkeit in einer nur zur Pubertätszeit auftretenden, vorübergehenden, verminderten Leistungsfähigkeit oder einer angeborenen, sich das ganze Leben hindurch mehr oder weniger bemerkbar machenden Hypoplasie des blutbildenden Organes, des Knochenmarkes. — Diese Schwäche des blutbildenden Organes äußert sich in der Produktion minderwertiger, an Form und Hämoglobingehalt krankhaft veränderter Erythrocyten. Damit bestätigte dieser Autor, was schon vor ihm von Noorden[131]) 1897 über die Chlorose gesagt hatte, nämlich, daß ihre Ursache lediglich in einer „funktionellen Schwäche der blutbildenden Organe“ liege und daß alles, was die Tätigkeit dieser Organe anrege, zur Heilung beitrage. „Das Eisen ist nach unseren Anschauungen nur eines von vielen arzneilichen und hygienischen Mitteln, die auf die Erregung der hämatopoetischen Organe hinzielen, ohne daß auf seine chemischen Beziehungen zum Hämoglobin auch nur das geringste Gewicht zu legen wäre.“ Mit diesen Anschauungen ließ sich eben auch am besten der günstige Einfluß vereinen, den manche Autoren wie Dues[52]), Wilhelmi[66 u. 72]), Scholtz[73]), Schubert[126]) u. a. dem Aderlaß bei der Heilung der Chlorose zugeschrieben haben. Der Aderlaß ist bekanntlich ein großer Reiz für das Knochenmark.

Aber auch in diesem Punkt, in der Frage nach der Assimilation des Eisens, scheint die oben schon erwähnte neue Arbeit von Tartakowsky[172]) unsere Meinung noch ändern zu sollen. Genannter Autor veröffentlichte 1904 in dieser umfangreichen Untersuchung „Über die Resorption

und Assimilation des Eisens", die eine vorzügliche Aufzählung und kritische Sichtung der gesamten bisherigen Eisen-Literatur enthält, auch viele exakte Versuche, auf Grund derer er zu folgenden wichtigen Schlüssen kommt: Wenn man Hunde ausschließlich mit Milchreis füttert (eisenarme Nahrung) und wiederholte große Blutentziehungen macht, ist man imstande alle Eisenvorräte in den inneren Organen zu erschöpfen. „Dem in solchen Zustand der Blutarmut versetzten Tiere braucht bei derselben Nahrung nur metallisches Eisen zugeführt werden, und es beginnt rasch seinen normalen Blutbestand wieder herzustellen, und zwar nimmt dabei sowohl die Menge des Hämoglobins als auch die Zahl der Erythrocyten rasch zu. Bei Fe-reicher Nahrung (Fleisch, Hafergrütze) können wir trotz sehr starker, rasch aufeinander folgender Blutentziehungen keine dauernde Blutarmut hervorrufen: Die Tiere stellen ihren normalen Blutbestand sehr schnell wieder her. — Metallisches Eisen, das Fe-reicher Nahrung zugesetzt wird, übt keinen merklichen Einfluß auf den Regenerationsprozeß des Blutes aus. — Das metallische Eisen übt also dieselbe Wirkung aus wie eisenreiche Nahrung (komplizierte organische Eisenverbindungen); das ist aber nur in dem Falle möglich, wenn das medikamentöse Eisen, ebenso wie die komplizierten Fe-Verbindungen der Nahrung, nicht nur resorbiert, sondern auch assimiliert wird, d. h. unmittelbar als Material zur Bildung des Hämoglobins des Blutes dient und als vorrätiges Eisen in den Organen angehäuft wird. Somit kommt also Tartakowsky wieder auf die alte Ansicht, die schon Hößlin, Fr. Müller, Eger, Kunkel u. A. geäußert hatten; auch die Resultate Abderhaldens und damit der Bungeschen Schule möchte Tartakowsky in seinem Sinne gedeutet wissen.

Die Tartakowskysche Schlußfolgerung birgt nun folgende gewiß sehr bedeutungsvolle Tatsache in sich: Wenn das Eisen wirklich auch in seiner anorganischen

Form zur Blutbildung benutzt wird, also aus ganz einfachen Atomkomplexen ein so ungeheuer kompliziertes Molekül, wie das des Hämoglobins ist, aufgebaut wird, so bewirkt damit der tierische Organismus einen der wunderbarsten Synthesen. Dieses stimmt ausgezeichnet zu der jetzt allgemein anerkannten Anschauung, daß bei Fütterung von art-fremdem Eiweiß der Organismus dieses tiefgreifend zersetzt, um aus den Bruchstücken synthetisch art-gleiches Organ-Eiweis aufzubauen! Betrachten wir nun nach diesem kurzen geschichtlichen Überblick noch einmal den heutigen Stand der „Eisen-Frage", so werden wir folgendes sagen können:

Wir teilen die Eisen-Verbindungen am besten in zwei große Gruppen. Auf der einen Seite steht das Hämoglobin und seine Abkömmlinge bis zum Hämochromogen. Diese lassen auf keine Weise das Fe durch Behandlung mit Schwefelammonium abspalten und werden nach Kobert wohl im ganzen Magen-Darmkanal resorbiert (vgl. S. 27—28). Auf der anderen Seite steht das große Heer der übrigen Eisen-Verbindungen, die ihr Fe bei Behandlung mit Schwefelammonium, sei es sofort, sei es erst nach einiger Zeit, in Schwefeleisen übergehen lassen und vielleicht in erster Linie im Duodenum resorbiert werden. Hierzu sei bemerkt, daß Macallum [129]) 1897 als bestes Reagens zur sofortigen Entscheidung, ob eine sogen. „organische" oder „anorganische" Eisen-Verbindung vorliegt, das Hämatoxylin empfohlen hat, und daß auch einzelne spätere Autoren (Geisse [137]) u. a.) dieses Reagens rühmen. Ich meinerseits möchte nur ergänzend hinzufügen, daß von den drei von mir Seite 11 erwähnten Gruppen von Eisenpräparaten die Gruppe der anorganischen und die Gruppe der locker gebundenen organischen damit eine Dunkelfärbung ergeben, während die festgebundenen organischen damit nicht reagieren. Macallum faßt die beiden Gruppen der anorganischen und die der locker

gebundenen organischen unter dem Ausdruck unorganische Eisenverbindungen zusammen. Er fand, daß Hämoglobin, Hämatin und wirkliches Lebereisen nicht reagieren, d. h. das Eisen auch diesem Reagens gegenüber festgebunden enthalten, während käufliches Ferratin, Carniferrin, Eisenpeptonat, Eisenalbuminat Dunkelfärbung ergeben und also als lockere Verbindungen zu bezeichnen sind. Nicht unerwähnt darf bleiben, daß Hämatoxylin auch z. B. mit verkalktem Gewebe reagiert; es kann daher zu Irrtümern führen, wofern man eine Fe-Substanz in Geweben mit diesem Reagens nachweisen will.

Von den Epithelzellen des Darms aufgenommen, gelangen die Eisenpräparate, und zwar auch die anorganischen, wahrscheinlich als Eiseneiweißverbindungen zum größten Teil ins Blut, wohl nur zu einem kleineren in die Lymphe, dann in die Pfortader, die sie zur Leber führt, wo sie z. T. abgelagert werden, und zwar vielleicht als echtes Lebereisen oder als Nucleoproteid (Woltering), um im Bedarfsfalle von Leukocyten von der Leber aus weiter transportiert zu werden.

Solche weitere Ablagerungsstätten sind demnach: Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen, und nach Kobert, Tirmann[138]) und Lipski[101]) Brustdrüsen und Uterus. Entweder wird also das Eisen dazu benutzt, das in den einzelnen Organen unseres Körpers vorhandene „Organeisen“ zu ersetzen, oder es dient als Reservematerial für Bedarfsfälle, wie Blutverluste oder Chlorose, oder endlich es gelangt als Überschußeisen wieder in die Darmwand, um dort ausgeschieden zu werden, und zwar, wie die meisten Autoren glauben, hauptsächlich im Blind-, Dick- und Mastdarm. Von dem resorbierten Eisen gelangt nur etwa der zehnte Teil beim normalen Menschen durch die Nieren zur Ausscheidung. Letztere Portion kann bei einzelnen Krankheiten, wie schwere Anämie, Diabetes usw. nach

Damaskin und anderen Autoren beträchtlich vermehrt sein. Die nicht durch die Niere gehenden neunzig Prozent des abgenutzten Organeisens normaler Menschen treten wie das Überschußeisen durch Blind-, Dick- und Mastdarmschleimhaut aus dem Organismus aus.

Über die Wirkung des von uns medikamentös gereichten Eisens dürften wir uns folgende Vorstellung machen: die alte Bungesche Ansicht, daß das medikamentöse Eisen bei Chlorotischen den in zu großer Menge gebildeten Schwefelwasserstoff durch Bildung von Schwefeleisen beseitigt, besteht wohl kaum noch zu Recht. Ebenso muß die Anschauung von Landwehr, daß das künstliche Eisen sich mit dem allzu reichlichen Mucin des Darmes der Chlorotischen zu Mucineisen verbinde und so die Resorption des Nahrungseisens besser ermögliche, in das Gebiet der unbewiesenen Hypothese verwiesen werden. Diese Vorstellungen rühren eben alle aus der Zeit, wo man nur an die Resorption der in der Nahrung enthaltenen Eisenverbindung glaubte. Wir müssen heute die teilweise Resorption aller Eisenpräparate als sicher bewiesen annehmen. Freilich bleibt doch immer noch die Frage, ob diese Resorption, welche ja nur für anämisch gemachte, aber sonst gesunde Tiere sicher gestellt ist und auch hier nur wenige Prozente beträgt, bei kranken Menschen ebenso groß oder kleiner ist und allein für sich genügt, die oft so schweren Blutverschlechterungen völlig zu heilen, wie wir sie am Krankenbett oft beobachten können. Ist die Resorption aber einmal erfolgt, so muß die Möglichkeit einer direkten Synthese des Hämoglobins nicht nur aus ihm schon nahe stehenden Verbindungen, sondern sogar aus Eisenoxyd nach den neuesten Untersuchungen prinzipiell zugegeben werden. Ob die Vorstellung von einer „entfernten Reizwirkung“ des Eisens auf die blutbildenden Organe und auch die alte Ansicht, nach der die künstlichen Eisenmittel eine „lokal reizende“ und hyperämisierende

Wirkung auf die Magendarmschleimhaut haben sollen, wodurch sie geeigneter zur Aufnahme des Nahrungseisens wird, — ob wie gesagt, diese Vorstellungen nicht auch heute noch ihre gewisse Berechtigung haben, möge hier unerörtert bleiben. Widerlegt sind diese Ansichten jedenfalls noch nicht.

II. Eigene Versuche an Tieren bezüglich der Frage der Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darm.

Wie oben ausführlich erörtert wurde, schien bis zum Jahre 1903 die Anschauung herrschend zu sein, daß das Eisen vorzugsweise im Duodenum (wenn auch nicht gerade im anatomischen „Duodenum", so doch in seiner näheren Umgebung) resorbiert, im Blind-, Dick- und Mastdarm dagegen ausgeschieden würde. Tartakowsky [171]) schien auch diese mühsam erkämpfte Einigkeit wieder umzustoßen, indem er bewies, daß der ganze Magendarmkanal resorbiere, und daß wir die Ausscheidungsstellen des Eisens im Darm mit unseren heutigen Reagenzien nicht konstatieren könnten.

Diese neue Streitfrage veranlaßte mich, auch meinerseits einige, wenn auch nicht abschließende Versuche in dieser Richtung anzustellen.

In der Technik folgte ich genau den Vorschriften früherer Autoren. Schon A. Mayer [14]) 1850 und Perls [29]) 1867 haben genauere Angaben über die Ausführung dieser Untersuchungsmethoden gemacht, die dann die Kobertschen Schüler in Dorpat [83]) und Quincke [122]) in seiner bekannten Arbeit „Über direkte Fe-Reaktion in tierischen Geweben" weiter ausgebaut haben.

Wohl alle Autoren, die an die Eisenfrage auf diesem Wege herangegangen sind, geben zu Beginn ihrer Arbeiten eine ausführliche Beschreibung ihrer Technik. Da ich die

Arbeiten schon aufgezählt habe, will ich hier auf Nennung von Namen verzichten. Es darf wohl als sicher gelten, daß zur makroskopischen Reaktion sich die Schwefelammoniumbehandlung am meisten empfiehlt. Über die mikroskopischen Untersuchungen gehen die Ansichten schon weiter auseinander. Die einen, wie Tartakowsky u. a., bringen die frischen Organteile zur Fixierung sofort in Alkohol, dem gleich etwas Schwefelammonium zugesetzt ist, ein Verfahren, das schon v. Zaleski empfohlen und Hall nur weiter ausgearbeitet hat, nach welchem Autor es von einigen „Hallsches Verfahren" genannt wird, — die anderen, wie Stender, Lipski, Quincke, Swirski u. a., fixieren die Organteile zuerst in der gewöhnlichen Weise und stellen die Eisenreaktion erst an den Schnitten an. Sicher ist, daß alle Autoren, die das letztere Verfahren gewählt haben, darüber klagen, daß bei der mikroskopischen Untersuchung unvergleichlich viel weniger Eisen gefunden wird, als bei der makroskopischen, — und auch ich muß durch meine Versuche diese Tatsache nur bestätigen, die die anderen Autoren auch wohl in erster Linie bestimmt hat, das Eisen noch vor dem Schneiden der Organe zu „fixieren". Tartakowsky begnügt sich dabei nicht wie seine Vorgänger mit der bloßen Fixierung als Schwefeleisen (durch Schwefelammoniumzusatz zum Alkohol), sondern führt das Eisen außerdem, altem Herkommen gemäß, in Berliner Blau über, indem er also Organstücke in $1^1/_2\,\%$ Ferrocyankaliumlösung und dann einige Minuten in eine schwache ($0{,}45\,\%$) Salzsäurelösung legt; erst dann werden die Organe weiter behandelt in der üblichen Weise der mikroskopischen Technik.

Als sicher darf hingestellt werden, daß die Schwefelammoniumreaktion — sei es nun, daß sie gleich beim Fixieren der Organteile, oder daß sie erst am einzelnen Schnitt angewandt wird — weitaus an erster Stelle steht;

jedenfalls übertrifft sie die Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure. Letztere bietet nur den Vorteil längerer Haltbarkeit und gibt, besonders bei gleichzeitiger Kontrastfärbung der Gewebe mit einem roten Farbstoffe, sehr anschauliche Bilder, aber sie ist eben nur imstande, die Oxydverbindungen des Eisens zu färben, und viele Autoren sind mit Kobert darin einig, daß diese doch eben nur einen kleinen Teil der Eisenverbindungen der Darmschleimhaut darstellen. Da in der menschlichen Leiche nun außerdem sehr starke Reduktionsvorgänge sich abspielen, wenigstens bis zur Sektion und beim Beginn der Härtung, so ist nicht undenkbar, daß oft auch noch ein Teil des präformiert vorhandenen Oxydes in Oxydul übergeführt wird. Der Ausfall dieser Reaktion ist also beim Menschen noch mehr Zufälligkeiten unterworfen. Schwefelammonium dagegen reagiert auf oxydisches wie oxydulisches Eisen gleich gut und gibt deshalb viel umfassendere Resultate. Allerdings hat diese Reaktion einen Nachteil: die Präparate können nicht gefärbt und nur unter peinlichstem Sauerstoffabschluß aufbewahrt werden; sonst blaßt die Farbe schnell ab. Ferner ist die Reaktion überhaupt oft so schwach, daß die schwarzgrüne Farbe sich von dem Eigenton des Gewebes kaum abhebt. Diese Mängel lassen sich leicht beseitigen, wenn man die, besonders von Koberts Schülern Schmelzer[127]) und Tirmann[138]) angegebene „Turnbullblau-Reaktion“ benutzt, d. h. die mit Schwefelammonium behandelten Schnitte sorgfältig mit destilliertem Wasser abspült und sie für etwa eine Minute in eine frisch bereitete, mit einigen Tropfen verd. Salzsäure schwach angesäuerte (die Salzsäure soll erst unmittelbar vor Benutzung der Lösung hinzugesetzt werden!) ca. 20% Ferricyankaliumlösung bringt; die Schnitte werden sodann wieder mit destilliertem Wasser abgespült und können nun in üblicher Weise weiter behandelt werden. Das frühere Schwefeleisen hat durch

Umwandlung in Turnbullblau eine intensivere Blaufärbung angenommen, als mit der Berlinerblau-Reaktion; ich kann diese Methode nur aufs wärmste empfehlen; sie übertrifft die gewöhnliche „Berlinerblau-Reaktion“ an Genauigkeit und auch an Intensität der Farbe bei weitem und hat vor der Schwefelammoniumbehandlung, deren Schärfe sie teilt, noch den Vorzug der Haltbarkeit. Die Schnitte Schmelzers, welche Berliner Blaufärbung enthielten, sind jetzt meist abgeblaßt, die Schnitte mit Turnbullfärbung aber nicht.

Ich kann aber nicht unterlassen, gleich hier auf einen — wie ich glaube — nahe liegenden Irrtum bei Anwendung dieser Reaktion und der Berlinerblau-Reaktion hinzuweisen, der ebenfalls zuerst von Schmelzer beobachtet worden ist. Ich färbte z. B. eine Kaninchenniere, in der durch Unterbindung der Vena renalis zahlreiche Kalkinfarkte erzeugt waren, mit der soeben angegebenen Methode der Berliner- und Turnbull-Blau-Reaktion auf Eisen: Die Kalkinfarkte wurden tief blau, so daß man vermuten könnte, es handele sich hier um Fe! Ich halte diese Vermutung aus dem Grunde für zweifelhaft, weil einmal derselbe Nierenschnitt mit Schwefelammonium allein keine deutliche Reaktion zeigt, und weil Kobert außerdem die gleiche schöne Blaufärbung erhielt, wenn er z. B. Stückchen einer verkalkten Sublimatniere oder verkalkten Lymphdrüse mit angesäuertem gelben oder roten Blutlaugensalz behandelte. Ich verweise ferner auf Autenrieth[101a]), der ausdrücklich erwähnt, daß die durch Ansäuern von Blutlaugensalz entstehende Substanz sich nach einigen Autoren schon spontan sehr leicht bläut. Außerdem finde ich in der „Apotheker-Zeitung“ 1905 Nr. 76 ein Referat über eine Arbeit von P. Chréstien (in Compt. rend. 137, 191—94, 1905) über „das Berliner- und Turnbull-Blau, eine neue Klasse von komplexen Cyaniden“. Der Autor weist in dieser Arbeit nach, daß Berliner- und Turnbull-Blau nicht die ihnen gewöhnlich

zugeschriebenen Formeln besitzen, überhaupt weder Ferro- noch Ferricyanide sind, sondern kompliziertere Verbindungen. Die Stammsubstanz dieses Blau ist die Diferrocyanwasserstoffsäure, ein Zersetzungsprodukt der Ferricyanwasserstoffsäure. Die Eigenschaften der ersteren beschreibt der Verfasser ausführlich; u. a. „bildet $BaCl_2$ in der Kälte ein 3% Ba enthaltendes, in der Hitze dagegen ein von Ba freies Blau!“ Nach dieser bemerkenswerten Mitteilung ist wohl die Vermutung berechtigt, daß ein dem Ba so nahe stehendes Element wie das Ca ein analoges Blau ebenfalls leicht bilden kann. Genug, den Verdacht einer „Pseudo-Reaktion“ in allen auf Eisen geprüften kalkhaltigen Stellen aller menschlichen und tierischen Gewebe, welche bei obigen zwei Reaktionen blau werden, spreche ich offen aus.

Stender[83]) und Samojloff[87]) unterstützen diese Ansicht von Schmelzer[127]) und von mir über eine „Pseudo-Reaktion“, während allerdings z. B. R. Schneider[74]) in einer bekannten Arbeit auf Grund dieser Reaktion den Nachweis als erbracht ansieht, daß in den Cuticular- und Hautgebilden niederer Tiere in Kronen und Spitzen sämtlicher Fisch- und Amphibienzähne, in den Panzern gewisser meerbewohnenden Crustaceen Eisen enthalten sei. Ihm schließen sich in neuerer Zeit u. a. Gierke[166]), der in normalen Knochen, Zähnen, in den Sandkörpern der Adergeflechte, der Zirbeldrüse usw., ferner Stoeltener[174]), der ebenfalls in der verkalkten Knochensubstanz Eisen nachgewiesen haben will, an. Eine Kritik dieser Versuche liegt nicht im Bereich meiner Aufgabe.

Meine eigenen Versuche stellte ich nun in der Weise an, daß ich jedesmal von den einzelnen Organen kleine etwa 1 cm breite und 3—4 cm lange Schnitte in ein Reagenzglas einlegte, das mit dem im Laboratorium üblichen gelblichen, jedoch nicht zu alten Schwefelammonium angefüllt war; ferner wurde bei einzelnen Versuchen an den Stellen, die solchen ausgeschnittenen

Stückchen unmittelbar benachbart waren, die Schleimhaut vorsichtig abgeschabt und dann ebenfalls in ein Reagenzglas mit Schwefelammonium gebracht; so betrachtete ich innerhalb der nächsten 24 Stunden makroskopisch die Einwirkung des $(NH_4)_2S$. Gleichzeitig wurden ebensolche Stückchen auf 24 Stunden in eine mit 0,9 %iger Kochsalzlösung bereitete 4 % Formalinmischung gelegt. In dieser Lösung werden die Organe in vorzüglichster Weise gehärtet (das gewöhnliche Formalin hat den Nachteil, daß die Präparate häufig störende Niederschläge enthalten); es folgt sodann die gebräuchliche Alkoholbehandlung und Paraffineinbettung der Organe. Darauf stellte ich mir mit einem Mikrotom eine große Reihe von Schnitten durch die verschiedensten Höhen der Organstückchen her und färbte dieselben zuerst auf Eisen und zwar immer mit der Berlinerblau-Reaktion: die auf einem Objektträger angeklebten Schnitte kamen auf ½ bis mehrere Stunden in eine ca. 1,5 % wässerige Ferrocyankaliumlösung, darauf ca. 2 Minuten in 0,45 % Salzsäure; sodann wurden sie mit destilliertem Wasser gründlich abgespült und mit Boraxkarmin nachgefärbt. Auf diese Weise erhielt ich sehr schöne Präparate, machte aber auch sogleich die Erfahrung, daß Organe (und in erster Linie handelte es sich immer um Darmabschnitte), die makroskopisch eine ganz unzweifelhafte Eisenreaktion ergaben, eine solche mikroskopisch nicht erkennen ließen. So ergaben mir Darmabschnitte makroskopisch und bei Lupenvergrösserung deutlich folgendes Bild: Die Schleimhaut ist in ihrer Gesamtheit eigentlich nicht gefärbt, sondern man sieht nur in regelmässiger Anordnung und Zeichnung zahlreiche, tiefschwarze, rundliche Stellen mit sternförmigen Ausläufern. Übergießt man das Präparat mit einer angesäuerten Lösung von Ferricyankalium (Turnbulls Reaktion), so erscheinen diese Stellen intensiv blau, während die übrige Schleimhaut unverändert bleibt: ein

deutlicher Beweis wohl, daß es sich hier nur um Eisen handeln kann. Und doch gaben mir derartige Stellen bei der oben geschilderten mikroskopischen Behandlung mit Ferrocyankalium keine Reaktion. Die Anwendung der Turnbull-Reaktion, wie ich sie oben schilderte, habe ich infolgedessen neben der Berlinerblau-Reaktion auch für nötig erachtet, und dieselbe lieferte mir für die Darmschleimhaut bei weitem bessere Resultate; jedoch auch mit ihr konnte ich nicht völlige Übereinstimmung des mikro- und makroskopischen Befundes erzielen. Leider war es mir bei der Kürze der Zeit nicht möglich zu entscheiden, ob eine solche Übereinstimmung durch die oben von Tartakowsky erwähnte Methode erreichbar ist.

Die makroskopische Beobachtung der Schwefelammonstücke lieferte übrigens meist so eindeutige Resultate, um zu entscheiden, ob überhaupt Eisen vorhanden ist oder nicht (worauf es mir in erster Linie eben nur ankam), daß auf dieselbe wohl hauptsächlich der Nachdruck zu legen ist. Ich will bemerken, daß die Stückchen, die in Schwefelammonium zur Beobachtung eingelegt waren, auf das sorfältigste durch Abspülen von etwaigem Kot und Schleim befreit waren. Waren wirklich noch Auflagerungen da, die sich dann schwarz färbten, so konnte man diese immer durch kräftiges Schütteln des Reagenzglases später entfernen; die wirklich reagierende Schleimhaut war jedesmal leicht davon zu unterscheiden. Der Unterschied der wirklich Fe-haltigen Darmabschnitte gegen andere, die kein Eisen enthalten, ist so charakteristisch, daß für den unbefangenen Beobachter ein Zweifel an dem Eisengehalt solcher Stellen nicht möglich ist.

Erwähnt sei noch, daß bei Herstellung der mikroskopischen Schnitte die üblichen Vorschriftsmaßregeln, um nicht künstlich von aussen Eisen in den Schnitt zu bringen, sehr wohl beobachtet wurden. Doch scheint mir eine Gefahr in dieser Beziehung kaum vorhanden;

denn das künstlich von aussen „aufgelagerte“ Eisen läßt sich von dem wirklich im Gewebe befindlichen jedes Mal leicht unterscheiden.

A. Versuche an Kaltblütern.

Zuerst machte ich die Sektion eines sonst ganz normalen Frosches, der aber seit 4 Monaten gehungert hatte. Der ganze Magendarmkanal wurde herauspräpariert, geöffnet und in ein Reagenzglas voll Schwefelammonium gehängt. Das Duodenum zeigte, wie dies Prof. Kobert schon längst hat als normal beschreiben lassen, eine tiefschwarze Verfärbung, die auch in den obersten Teil des Dünndarmes noch hinübergriff, weiter unten blieb aber der ganze Darm ungefärbt. Die Eisenausscheidung des Hungerfrosches erfolgt eben nach Kobert im Duodenum. Eine normale Kröte zeigte genau die gleichen Verhältnisse, so daß wir annehmen müssen, daß auch die Kröten während der Hungerperiode von ihrem eigenen Körper zehren und das Eisen desselben im Duodenum ausscheiden — eine sehr auffällige Tatsache im Unterschied zu den Warmblütern, die aber auch schon in Dorpat selbst bei Fröschen, welche acht Monate gehungert hatten, z. B. von Lipski und Swirski noch beobachtet worden ist. (Vgl. dagegen S. 21 Hochhaus und Quincke.)

Gleichzeitig erhalten eine kleine Kröte (Bufo variabilis) und ein kleiner Frosch (Esculenta) je 0,2 Ferr. oxyd. sacchar., entsprechend 6 mgr Fe, subkutan injiziert. Die Tiere bleiben ganz gesund. Nach 2 Tagen werden sie getötet, die Sektion ergibt nichts Abnormes. Der ganze Magendarmkanal wird wieder in toto herauspräpariert und in Schwefelammonium gehängt. Das Duodenum färbt sich sehr bald tiefschwarz, ebenso, wenn auch nicht so intensiv, das Rectum. Nach 24 Stunden zeigt sich die ganze Darmwand grünlich verfärbt; tiefschwarz sind dagegen nur Duodenum und Rectum. Die

Follikel erscheinen schon makroskopisch als kleine, schwarze Punkte. Bei Betrachtung unter dem Mikroskop zeigt sich, daß die Lymphgefäße dunkle Körnchen führen; die Zotten erscheinen ganz weiß, nur siderofere Wanderzellen sind vorhanden und erscheinen schwarzgrün. Frosch und Kröte boten ganz gleiche Bilder in dieser Hinsicht.

Das Ergebnis dieses Versuches muß also wohl lauten: Die Ausscheidung des abgenutzten Körpereisens findet unter normalen Verhältnissen bei Amphibien in den obersten Abschnitten des Darmes, die auf den Magen folgen, statt. Erst nach künstlicher Zufuhr, d. h. nach Eiseneinspritzung unter die Haut, beteiligt sich auch der unterste Darmabschnitt an der Eisenausscheidung, und zwar läßt sich das Metall in Form feinster Körnchen in den Lymphwegen und in Form sideroferer Phagocyten in der Schleimhaut des Duodenums und Dickdarms nachweisen. Samojloff hat solche Phagocyten seinerzeit bereits gesehen und abgebildet.

B. Versuche an Hunden.

Bei diesen Versuchen lag mir daran, einen kleinen Beitrag zu der Frage zu liefern, in welchen Darmabschnitten das Eisen resorbiert und in welchen es ausgeschieden wird. Zu dieser Entscheidung kann auch die lediglich makroskopische Betrachtung der Schwefelammonium-Präparate schon einen wesentlichen Beitrag liefern, wie ich glaube; leider konnte ich die mikroskopischen Bilder bei diesen Versuchen wenig berücksichtigen, da mir die Zeit fehlte, sie selbst anzufertigen, und ich bei Betrachtung der von anderer Seite hergestellten Präparate fand, daß die Färbetechnik mißlungen war.

Zuerst befaßte ich mich mit der Frage: wo wird das Eisen im Magendarmkanal resorbiert? Zu diesem Zweck gab ich einem 2 kg schweren normalen

Hunde, der seit langer Zeit stets gleichmäßiges Futter bekam, $3^1/_2$ g Ferrum oxyd. sacchar. (= 0,105 g Fe) unter sein Fressen und tötete das Tier nach $6^1/_2$ Stunden durch Verbluten aus der Carotis; die Sektion ergab makroskopisch ohne Reagenz nichts Abnormes; auch die Magendarmschleimhaut bot keine auffällige Farbe. Unter Einwirkung von Schwefelammonium wurde Leber und Milz sehr bald tief schwarz; die Niere zeigte nach 24 Stunden eine grau-grüne Verfärbung ihrer Rinde, das Mark blieb unverändert. Alles drei Befunde, wie sie die Beobachter gelegentlich auch an ganz normalen Hunden bereits beschrieben haben.

Vom Magendarmkanal zeigten nach 24 Stunden der Pylorusteil des Magens eine grau-grünliche Verfärbung der Schleimhaut, das Duodenum eine deutliche grüne bis grün-schwarze Verfärbung, die sich noch etwa 15—20 cm weit ins Jejunum fortsetzt; die Follikel des großen Endplaque im Dünndarm zeigten grünliche Verfärbung; die ganze übrige Schleimhaut des Darmtraktus blieb völlig ungefärbt.

Bei mikroskopischer Betrachtung dieser Stückchen, die Reaktion gaben, fand sich, daß nicht nur das Epithel gefärbt, sondern auch in der Schleimhaut überall deutlich schwarze Körnchen zu sehen waren.

Das Ergebnis dieses Versuches muß also lauten, daß nach künstlicher Eisendarreichung per os nach $6^1/_2$ Stunden der Pylorusteil des Magens, das Duodenum mit seiner Fortsetzung in den obersten Dünndarm, sowie die Follikel des Endplaque deutliche Eisenreaktion ergeben. Magen, Duodenum und oberster Dünndarm scheinen also zweifellos das Eisen resorbiert zu haben; ob der Endplaque auch, oder ob dieser die physiologische Ausscheidungsstelle des Eisens ist, bleibe noch dahin gestellt.

Ein zweiter $7^1/_2$ kg schwerer normaler Hund, der ganz unter den gleichen Verhältnissen wie der vorige

lebte, bekam $5^1/_2$ g Ferrum oxyd. sacchar. (= 0,165 g Fe) unter sein Fressen gemischt und wurde 24 Stunden später durch Verbluten getötet. Die Sektion ergab nichts Abnormes. Die Betrachtung des Magendarmkanals nach 24stündiger Schwefelammonium-Einwirkung ergibt eine deutliche Eisenreaktion im Pylorusteil des Magens, im Duodenum, im obersten Abschnitt des Dünndarms, in den Follikeln des Endplaque vom Dünndarm und im Rectum. Eben angedeutet, jedoch unsicher erscheint die Reaktion im Coecum und Colon.

Auch der Brei der vorsichtig abgeschabten Schleimhaut ergibt dieselben Befunde. Ganz ohne Verfärbung dagegen blieben der Fundus des Magens und der ganze Dünndarm mit Ausnahme des oberen Viertels.

Das Ergebnis dieses Versuches muß also lauten: Pylorus, Duodenum und oberer Dünndarm scheinen in Resorption begriffen; im Gegensatz zum 1. Versuche sehen wir hier aber auch schon das Stadium der Ausscheidung im Rectum, sowie andeutungsweise im Colon und Coecum und vielleicht in den Follikeln des Endplaque.

Ich möchte gleich hier bemerken, daß Sattler [173]), der 1904 seine umfangreichen Versuche veröffentlicht hat, von denen ein Teil unter ähnlichen Bedingungen standen, wie die meinigen, auch völlig normale Hunde getötet und untersucht hat; seine Ergebnisse bei solchen Tieren lauten immer: Darmkanal gibt mit Fe-Reagenzien sowohl bei makro- wie mikroskopischer Untersuchung keine Reaktion; nur bei einer Katze verzeichnet er einmal eine schwache Reaktion der Peyerschen Haufen. Es geht also nicht an, eine durch $(NH_4)_2S$ auftretende Verfärbung der Darmschleimhaut einfach für „normal" zu erklären; ob sie vielleicht durch das Futter unserer Hunde bedingt war, dürfte gerade für die nun folgenden Versuche nicht außer Acht gelassen werden. Die Ernährung der Hunde

bestand allerdings ausschließlich in ausgewaschenen Kuhmägen, die doch viel eisenärmer sind als Fleisch.

Um die Frage nach der Ausscheidung des Eisens zu entscheiden, injicierte ich nämlich einem 17 kg schweren normalen Hunde eine durch Aufkochen sterilisierte Lösung, die 8 g Ferrum oxydatum saccharatum (mit 0,24 g Fe) enthielt, subkutan am Rücken. Das Tier blieb völlig gesund und wurde nach 24 Stunden durch Verbluten getötet; die Sektion ergab nichts Abnormes, in dem in der Blase befindlichen Harn ließ sich durch einfachen $(NH_4)_2S$-Zusatz eine Spur freien Eisens nachweisen. Mit der weiter unten noch ausführlich zu besprechenden Methode ließen sich 3,73 mg Fe in diesem Falle durch Fällen mit Schwefelammon quantitativ im 24 stündigen Harn feststellen. Es sei bemerkt, daß dies nur die locker gebundene Menge Fe ist; die fest gebundene Fe-Menge wurde nicht festgestellt.

Im Magendarmkanal geben folgende Teile eine Fe-Reaktion: Eine eben sichtbare Verfärbung macht sich im Pylorusteil des Magens und im Duodenum bemerkbar, die Follikel des Endplaque im Dünndarm erscheinen deutlich grün, ebenso die des Processus vermif.; die Bauhinsche Klappe ist intensiv grau-grün ebenso die Follikel des unteren Dickdarmes, aber nicht dessen Schleimhaut. Außerdem geben sehr deutliche Reaktion die Lymphdrüsen am Dickdarm und weniger intensiv, aber doch noch deutlich, die der Radix mesenterii. Dagegen ist überhaupt nicht verfärbt: der Fundus des Magens, der ganze Dünndarm und der obere und mittlere Dickdarm. Auch die abgeschabte Schleimhaut zeigt an keiner Stelle eine Reaktion.

Das Ergebnis dieses Versuches muß also lauten: Bei Subkutaninjektion von 14 mg Eisen pro Kilo Tier in Form des Fer. oxyd. sacchar. geht das Eisen spurweis locker gebunden in den Harn über; und zwar sind, falls man 0,157 mg in dieser Form als normal

betrachtet (Besprechung dieses Punktes siehe weiter unten) noch cr. 3,5 mg übergegangen.

Ferner genügen 24 Stunden noch nicht im entferntesten, um das subkutan einverleibte Eisen in der Schleimhaut der ausscheidenden Darmteile erscheinen zu lassen. Es findet sich vielmehr noch in den Lymphreservoirs in der Nähe der ausscheidenden Darmschleimhautteile und zwar:

1. in den Mesenterialdrüsen des Rectums;
2. in den Lymphfollikeln des Rectums, des unteren Colons und des Proc. vermiform., sowie des großen Endplaque im Dünndarm;
3. in der Bauhinschen Klappe; nur hier fand es sich auch in der Schleimhaut. Der ganze Darm als solcher blieb ungefärbt, nur Pylorus und Duodenum zeigten einen leicht grünlichen Anflug. (Resorption des normalen Nahrungseisens? Oder vorläufige Deponierung in Lymphräumen vor der endgültigen Ausscheidung im Dickdarm?)

Wenn ich die Reaktion in den Follikeln des Plaque im Dünndarm als Zeichen der Ausscheidung anspreche, so geschieht dies in Übereinstimmung mit Sattler [173]) u. a., die sich bereits auch gegen die Abderhaldensche [146]) Ansicht aussprechen, daß die Peyerschen Plaques im Dünndarm die resorbierenden Stellen desselben seien. (p. 23 der Sattlerschen Arbeit.)

In den vorigen Versuchen hatte ich die auch an der Schleimhaut des Rectum schon auftretende deutliche Reaktion, die in Colon und Coecum angedeutet schien, als Zeichen der Ausscheidung des Eisens erklärt: Dem scheint dieser Versuch zu widersprechen, denn auch hier waren 24 Stunden nach der künstlichen Fe-Zufuhr verstrichen und doch zeigte die Schleimhaut selbst noch keine Reaktion, sondern nur erst ihre Lymphreservoirs. Man denke aber an Folgendes: Das Eisen wurde in diesem Versuche subkutan eingebracht, es muß also, be-

vor es in der Darmschleimhaut zur Ausscheidung kommt, sozusagen den ganzen Körper durchlaufen. Das per os gereichte Eisen macht nur den einfachen und bequemen Weg durch das Pfortadersystem durch, bis es zur Ausscheidung kommen kann, einen Weg, zu dem es doch jedenfalls eine kürzere Zeit gebrauchen dürfte, als im vorliegenden Falle.

Für die Tartakowskysche [171]) Ansicht von der Resorption des Eisens im ganzen Magendarmkanal (von ihm ausführlich in seiner ersten Arbeit am Kaninchen beschrieben, aber auch in der zweiten [172]) finden sich für den Hund entsprechende Angaben) scheinen meine Versuche doch keine rechte Bestätigung zu bilden.

Die Versuche mit Injektion des Eisens wiederholte ich in ganz ähnlicher Weise noch zwei Mal, jedoch mit der Modifikation, daß ich die Zeitdauer zwischen erster Injektion und Tötung des Tieres mehr und mehr verlängerte, und zwar zuerst auf 3×24, sodann auf 7×24 Stunden. Ich benutzte beide Male eine Lösung von Ferrum oxydat. sacchar., so daß der erste Hund 0,3 g Fe, der zweite 0,42 g Fe erhielt. Beide Tiere vertrugen diese Mengen sehr gut, bekamen nie Abscesse und die Sektion ergab stets ganz normale Verhältnisse.

Bei dem ersten Hunde, der 3×24 Stunden nach der ersten Injektion getötet wurde, gaben folgende Stellen Eisenreaktion. Zunächst die Schleimhaut des Magens, besonders am Pylorus. Die ganze übrige Darmschleimhaut blieb auch im abgeschabten Zustand im Schwefelammon unverändert; nur die Follikel im unteren Dünndarm, die des Proc. vermiformis, des unteren Colon und Rectum, sowie die Lymphdrüsen der Radix mesenterii zeigten deutliche Reaktion und auch hier wieder die Bauhinsche Klappe.

3×24 Stunden schienen also zur Ausscheidung noch nicht zu genügen. Bei dem zweiten Hund, der 7×24 Stunden nach der ersten Injektion getötet wurde,

bekam ich Fe-Reaktion an folgenden Stellen: Die Schleimhaut des ganzen Magens und des Duodenums zeigen deutliche Grün-Färbung; der ganze Dünndarm ist völlig reaktionslos, auch seine Follikel, was wohl beachtenswert sein dürfte; aber angedeutet ist Eisengehalt in den Follikeln des Proc. vermiformis; die Bauhinsche Klappe gibt deutliche Reaktion. Im oberen Colon ist die Verfärbung eben angedeutet, dagegen ist im mittleren und unteren Colon (Rectum) die Verfärbung der Schleimhaut im Schwefelammon charakteristisch grau-grün; einzelne Stellen sind schwarz, und ebenso ist die abgeschabte Schleimhaut dieses Teiles völlig schwarz. Die abgeschabte Magen- und Duodenal-Schleimhaut wird weniger intensiv, jedoch auch deutlich grau-grün verfärbt. Die Lymphdrüsen der Radix mesenterii sind tiefschwarz.

Als Ergebnis dieser beiden Versuche dürfte anzusehen sein:

1. die eingeführte Eisenmenge hat keine toxische Wirkung gehabt, da im Harn nur ganz vorübergehend an einem Tage eine Spur Eiweiß zu finden war, da das Allgemeinbefinden nichts zu wünschen übrig ließ und die Injektionsstellen nichts Abnormes zeigten;

2. als Ausscheidungsorgane können wir den unteren Teil des Dickdarms ansprechen, da seine Schleimhaut im abgeschabten Zustand schwarz wurde. Der obere Teil steht ihm nahe, ist aber nicht ganz so mitbeteiligt. Weiter wurden auch geschwärzt Duodenum und Magen. Hier an eine Ausscheidung denken zu wollen, geht nach allen Versuchen früherer Autoren wohl nicht gut an.

3. Gegenüber den früheren Versuchen, auch noch gegenüber dem Versuch an dem Hunde, der 3×24 Stunden nachher getötet war, ist hervorzuheben, daß dort in den ersten Tagen nach der Eiseneingabe die Plaques im unteren Dünndarm mit Eisen gefüllt waren, während in

diesem Falle, wo sieben Tage verstrichen waren, sie sich nach der Schleimhaut des Colon hin entleert zu haben schienen.

4. Im Gegensatz zu endovenösen Fe-Injektionen, wie sie z. B. Stender[83]) gemacht hat, der schon in kürzester Zeit eine Veränderung in der Reaktion gegenüber dem normalen Tiere konstatieren konnte, geht die Ausscheidung des subkutan injizierten Eisens sehr viel langsamer vor sich, wie wir dies auch von anderen Metallen, wie Silber, Blei usw. wissen.

Als Resultat aller meiner Versuche an Hunden möchte ich deshalb kurz Folgendes betrachten:

1. Als Stätten der Resorption des Eisen scheint wesentlich das Duodenum und die ihm nach beiden Seiten benachbarten Abschnitte, also Magenausgang und oberer Dünndarm zu dienen;

2. für den Aufenthalt des Eisens (bei reichlicher Zufuhr) in der ersten Zeit nach der Resorption kommen die Follikel des Endplaque im Dünndarm, des Proc. vermiform., und des unteren Colons, sowie die benachbarten Lymphdrüsen und die Bauhinsche Klappe in Betracht.

3. Was die Ausscheidung anlangt, so ist diese vor allem in der Schleimhaut des mittleren und unteren Colons sicher nachweisbar.

Alles dies habe ich aber zunächst nur für Fleischfresser behauptet.

C. Versuche an Kaninchen.

Neben den Versuchen an Fleischfressern schienen mir auch solche an Pflanzenfressern wertvoll zu sein; ich stellte daher auch an Kaninchen Versuche mit Fe-Injektionen an, wozu ich Carniferrin- und Ferratin-Lösungen verwandte. Gaben mir diese Tiere einen deutlichen Unterschied gegenüber einem ganz normalen Kaninchen,

das mit ihnen im übrigen unter ganz gleichen Bedingungen lebte, so dürfte dieser Unterschied doch wohl nicht anders als im Sinne einer Ausscheidung an diesen Stellen zu deuten sein. Bei diesen Versuchen stellte ich neben der makroskopischen Beobachtung der einzelnen Stückchen in Schwefelammonium auch stets eine mikroskopische Untersuchung an nach den Methoden, wie ich sie oben ausführlich geschildert habe; bei dem normalen Kaninchen prüfte ich alle Präparate sowohl mit der Berlinerblau- wie mit der Turnbullblau-Reaktion. Leider verdarben mir wegen einer Einbettung in zu heißes Paraffin einige wertvolle Objekte, so daß ich mir ein abschließendes Urteil nicht erlauben darf; doch möchte ich darauf hinweisen, daß auch Sattler[173]), trotzdem er sich in einem Teile seiner Versuche streng an das Tartakowskysche[171]) Verfahren hielt, noch eine Differenz zwischen dem makro- und mikroskopischen Befunde beobachtet hat. Bei den übrigen drei Tieren verwandte ich in erster Linie die Berlinerblau-Reaktion. Nur zuweilen zur Kontrolle verwandte ich die Behandlung mit Schwefelammonium; dabei legte ich den Schnitt nur in die $(NH_4)_2S$-Lösung und betrachtete ihn sofort danach unter dem Mikroskop.

Bei dem normalen Kaninchen, was also lediglich das übliche Grünfutter bekommen hatte, erhielt ich makroskopisch folgendes Bild: besonders deutlich war die Reaktion im Duodenum, aber auch die Magenschleimhaut färbte sich mit Schwefelammonium grün, am Ausgang des Magens deutlicher, als im Fundus; der ganze übrige Darm blieb völlig unverändert, mit Ausnahme des Anfangsstückes des Proc. vermiform., in dem man bei Lupenbetrachtung die Foll. weiß sah, aber von einem deutlich grünen Kranze umgeben, der den Lymphgefäßen entsprechen dürfte. Auch die Lymphdrüsen von der Radix mesenterii zeigten in ihrem Markteil mit dem genannten Reagens eine deutliche grau-grüne Verfärbung.

Leider ging mir aus dem oben erwähnten Grunde gerade das interessanteste Stück für die mikroskopische Untersuchung verloren, das Duodenum; an den übrigen Präparaten fand ich — im Gegensatz zum makroskopischen Befund — kein Eisen im Magen und im Proc. vermiformis, dagegen gab die Turnbullblau-Reaktion einen positiven Befund am centralen Teil des Coecum und an dem diesem benachbarten Abschnitt des Colon, — auch ein merkwürdiger Gegensatz zu dem makroskopischen Befund. Allerdings beruhte der positive Ausfall lediglich in einer diffusen Blaufärbung des Epithels. Deutliche blaue „Körnchen" wie in den späteren Versuchen, konnte ich nicht finden. Sattler[173]) spricht sich — wohl mit Recht — diesem Befund einer diffusen Verfärbung des Epithels gegenüber äußerst kritisch aus.

Der Ausfall dieses Versuches steht nun in einem gewissen Gegensatz zu den Beobachtungen früherer Autoren, besonders denen von Tartakowsky[171]). Dieser Autor erhielt am Magen und Proc. vermiform. keine Reaktion, dagegen erhielt er eine solche, teils mehr, teils weniger deutlich, im oberen Dünndarmabschnitt und im Coecum. Hochhaus und Quincke[121]) hatten früher folgende Beobachtung gemacht: Der Magen des normalen Kaninchens bot keine Reaktion, dagegen wohl das Duodenum, eine schwache der Dünndarm, eine sehr intensive das Coecum, gar keine der Proc. vermiform. und eine ganz schwache das Colon.

Ich will lieber zuvor noch kurz meine weiteren Versuche erwähnen, ehe ich in eine nähere Besprechung dieser Ergebnisse eintrete.

Die beiden ersten Kaninchen erhielten mehrere Injektionen einer 5% sterilisierten Ferratinlösung subkutan, das dritte solche einer 10% Carniferrinlösung ebenfalls subkutan.

Das erste Kaninchen (A) bekam 0,1323 g Fe im ganzen, 72 mg Fe pro Kilo, und starb nach 6 × 24 Stunden.

Die Sektion ergab ein zufälliges Ekzem in beiden Ohrmuscheln und einen geringen Abszeß an der ersten Injektionsstelle; das zweite Kaninchen (B) erhielt im ganzen 0,09 g Fe oder 53 mg Fe pro Kilo; es starb nach 8 × 24 Stunden. Die Sektion ergab einen Senkungsabszeß am Bauch (die Injektion war unter die Rückenhaut gemacht), der nach außen perforiert war; das dritte Kaninchen (C) bekam im ganzen 0,6 g Fe, pro Kilo 400 mg Fe, und starb nach 7 × 24 Stunden. Die Sektion ergab keinen Abszeß, dagegen eine Pleuritis und Pneumonie der rechten Lunge. Weitere Veränderungen der inneren Organe ergab die Sektion der Tiere nicht; alle drei Tiere befanden sich aber schon nach dem ersten Tag meist in einem etwas narkose-ähnlichen Zustand; die hohen Eisengaben in Form dieser Präparate scheinen bei Kaninchen schädlich zu wirken.

Die Untersuchung auf Eisen ergab bei Kaninchen A einen deutlich positiven Befund im Duodenum. Auch mikroskopisch sah man hier sehr schöne Reaktion und zwar sowohl im Epithel als auch einzelne blaue Körnchen, die sehr wohl den Eindruck von eisenbeladenen Leukozyten machten; ferner reagierte deutlich der Proc. vermif. und der dem Processus anliegende Teil des Coecum, wo auch mikroskopisch die Reaktion deutlich war, und der ähnliche Bilder bot wie das Duodenum, nur daß hier das Eisen eigentlich ausschließlich in Körnchen zu finden war, also wohl in Leukozyten, die in der Nähe der Lymphgefäße lagen. Nach unten zu nahm die Reaktion im Coecum mehr und mehr ab; im oberen Colon war sie nur eben noch angedeutet, mikroskopisch waren die Bilder hier negativ. Gar keine Reaktion gaben der Magen, der ganze Dünndarm und das untere Colon, das unserem Rectum entsprechen dürfte.

Kaninchen B bot folgendes Bild: deutliche Reaktion geben makroskopisch nur der zentrale Teil des

Processus vermiformis, der diesem benachbarte Coecumabschnitt und das obere Colon; in den peripheren Partien des Proc. vermiform. war keine Reaktion oder doch nur ganz schwach angedeutet, ebenso war eine Reaktion eben angedeutet am Magenausgang. Gar keine Reaktion gaben Duodenum sowie der ganze Dünndarm und untere Dickdarm. Mikroskopisch erhielt ich in keinem Präparate eine Reaktion, obwohl mir die zur Kontrolle mituntersuchte Milz die schönsten Bilder gab, ein Zeichen, daß der negative Ausfall nicht auf einem Fehler der Technik beruhen konnte.

Kaninchen C ließ Folgendes erkennen: Besonders deutlich ist die Reaktion im Processus vermiformis (zentral noch stärker als peripher), etwas schwächer im Coecum, sehr deutlich im oberen Colon und außerdem im ganzen Magen. Gar keine Reaktion zeigen Duodenum, Dünndarm und unteres Colon. Mikroskopisch fielen auch hier alle Reaktionen negativ aus, nur die beigefügte Milz zeigte wieder ganz deutliche Reaktion.

Sehr auffallend ist bei diesen Versuchen das wechselnde Verhalten der oberen Darmabschnitte. Während bei dem normalen Kaninchen Magen und Duodenum deutliche Eisenreaktion erkennen lassen, ist dies bei Kaninchen A nur im Duodenum, bei B und C dagegen gar nicht im Duodenum, wohl aber im Magen der Fall. Das wechselnde Verhalten bei diesen Tieren ist schon den früheren Autoren immer aufgefallen, und möchte ich bei der geringen Zahl meiner Versuche gar keine weiteren Betrachtungen an diesen Punkt knüpfen, der sich wohl nur durch zahlreiche Versuche eindeutig hätte entscheiden lassen; nur habe ich beobachtet, daß die Tiere nach den ersten Injektionen nur noch sehr wenig Nahrung aufnahmen; während gerade A, dem ich nach zwei anfänglichen Injektionen 4 Tage Zeit zur Erholung ließ, am 5. Tage wieder recht begierig fraß, darauf eine neue Injektion erhielt, worauf es am nächsten Tage starb.

Vielleicht spielten bei diesen Abschnitten des Darmes, die wir doch wohl sicher als Orte der Eisenresorption anzusehen haben, Zufälligkeiten in der Nahrung auch eine gewisse Rolle. Der negative Ausfall in der übrigen Darmschleimhaut bei dem normalen Kaninchen dürfte vielleicht so gedeutet werden, daß eben die Eisenausscheidung bei diesen Tieren augenblicklich sehr gering gewesen sein muß, wenigstens waren nur Andeutungen davon im Proc. vermiformis zu sehen, abgesehen von den mikroskopischen Befunden im Coecum und oberen Colon, die ich wegen der nur diffusen Verfärbung recht skeptisch ansehen möchte.

Wenn Tartakowsky aber auch den ganzen Magendarmkanal für die Resorption in Anspruch nehmen und die Ausscheidung in einer unseren Reagentien nicht zugänglichen Weise vor sich gehen lassen will, so möchte ich dieser Angabe denn doch die so deutlichen Reaktionen im Proc. vermif., Coecum und oberen Colon, die die drei „Eisen-Kaninchen" übereinstimmend zeigten, entgegenhalten. Am wenigsten ausgesprochen war sie ja bei Kaninchen B; dies ist aber zugleich auch das Tier, welches nur kurze Zeit im Vergleich zu den anderen gelebt hat. Schon die Versuche an Hunden hatten gezeigt, daß das subkutan beigebrachte Eisen recht lange Zeit gebraucht, bis es in der Schleimhaut der ausscheidenden Darmabschnitte zum Nachweis gelangen kann. Diese war wohl bei B noch kaum erreicht. Übrigens erfordert auch der schwere Abszeß, den das Tier zeigte, die äußerste Vorsicht in der Beurteilung des Befundes. Jedenfalls scheinen mir beim Kaninchen doch Processus vermiformis, Coecum und oberes Colon die Stätten zu sein, die am ehesten für eine Ausscheidung des Eisens in Betracht kommen.

Es liegt mir fern, aus diesen wenigen Versuchen irgend welche bindenden Schlüsse ziehen zu wollen, nur so viel glaube ich sagen zu dürfen, daß meine Ver-

suche an Hunden und Kaninchen die alte Ansicht zu bestätigen scheinen, daß das Eisen im Duodenum und den ihm nach oben und unten benachbarten Darmabschnitten resorbiert, im Blind- und Dickdarm, bei Hunden auch im Mastdarm, bei Kaninchen dagegen wohl nicht im Mastdarm, dafür aber deutlicher im Wurmfortsatz, ausgeschieden wird. Welche Unterschiede hierzu die Kaltblüter zu bieten scheinen, ist oben bereits erörtert.

III. Kurzer geschichtlicher Überblick über die Entwickelung der Bestimmung des „Harneisens".

Nachdem ich einen ganz kurzen Überblick über den gesamten gegenwärtigen Stand der Eisenfrage bekommen hatte, machte ich es mir nunmehr zur Aufgabe, aus diesem großen Gebiet ein kleines Kapitel herauszugreifen, über das mir ebenfalls das letzte Wort noch nicht gesprochen schien, nämlich das des „Harneisens". Es muß auffallen, daß man in den heute am meisten gebräuchlichen Lehrbüchern der Physiologie, der physiologischen Chemie, der Harnuntersuchung usw. die widersprechendsten Angaben über die Menge des Eisens im Harn findet.

Während die einen, wie Kowarsky (Lehrbuch d. klinisch. Untersuchungsmethoden, herausgegeben von Eulenburg etc. Berlin, 1904), nur von „Spuren" reden, oder nach Bunge (Lehrbuch der Physiologie des Menschen Leipzig 1901) seine Menge so gering sein soll, daß man sie quantitativ kaum bestimmen kann, sprechen andere — und hierzu gehören die meisten — wie Hammarsten, Bottazzi, Neumeister,

Landois usw. in ihren bekannten Lehrbüchern von einem Eisengehalt des Harnes, der etwa zwischen 1—11 mg schwanke. Diese Zahl haben die Autoren wohl zweifellos aus einem Studium der einschlägigen Literatur gewonnen, denn, wie wir gleich sehen werden, schwanken hier die Angaben der einzelnen früheren Untersucher in diesen Grenzen, wenngleich man jetzt wohl nach den neuesten Untersuchungen zu sagen berechtigt ist, daß der durchschnittliche Eisengehalt des normalen 24stündigen Menschenharnes etwa 1 mg Fe beträgt.

Sehr sorgfältige Literaturangaben über das Harneisen finden sich in der von Prof. Kobert veranlaßten Arbeit von P. Hoffmann, aus der man den besten Überblick über die geschichtliche Entwickelung dieser Frage erhält, und an die ich mich auch im wesentlichen halten werde.

Wie so häufig in der „Eisenfrage", stehen sich auch hier anfangs zwei Ansichten schroff gegenüber: die einen leugnen überhaupt das Vorkommen von Eisen im Harn, die anderen finden stets Eisen. Zu den Autoren der ersten Gruppe gehören Becquerel[6]) 1841, Herberger[9]) 1843, Lehmann[20]) 1853, Schroff[25]) 1856, Parisot[26]) 1863 und Schlemmer[34]) 1872. Es soll hier nicht weiter untersucht werden, weshalb diese Autoren zu ihrer Ansicht gekommen sein mögen, — genug, es standen ihnen gegenüber Tiedemann und Gmelin[2]) 1820, Wöhler[4]) 1824, Donné[7]) 1841, Simon[8]) 1842, Fleitmann[13]) 1849, Aug. Mayer[14]) 1850, Bidder und C. Schmidt[17]) 1852, Lehmann[20]) 1853, Viale und Lantini[23]) 1855, Harly[22]) 1855, ferner Kölliker und Müller[24]) 1856, Magnier[35]) 1874, Dietl und Heidler[37]) 1875, Hamburger[42]) 1878, Rosenthal[41]) 1878, Neubauer und Vogel 1881, C. F. Möller[46]) 1882, Glaevecke[48]) 1883, Zuelzer[55]) 1884.

Über einen Punkt war man sich jedenfalls allgemein einig: der bloße Zusatz der gebräuchlichen Eisenreagentien,

wie $(NH_4)_2S$ oder Rhodankalium usw., zum normalen Harn genügt nicht, um Eisen darin nachzuweisen; das Eisen ist im Harn in fester organischer Bindung und kann nur durch komplizierte Methoden darin nachgewiesen werden. Die Ansicht, daß dies aber auch in jedem normalen Harn der Fall sei, war mittlerweile wohl die allgemeine Überzeugung geworden.

Aber nun gingen die Meinungen wieder über die Menge des Eisens weit aus einander: noch im Oktober 1890 sprach Socin[68]) die Meinung aus, daß sich nur Spuren von Eisen im normalen Harn nachweisen ließen, an eine quantitative Bestimmung aber nicht zu denken sei, — eine Ansicht, die, wie wir sahen, sich bis heute noch in einigen Lehrbüchern erhalten hat.

Andere Autoren hatten dagegen sehr wohl quantitativ bestimmbare Eisenmengen gefunden, und zwar z. B. Fleitmann[13]) 3 mg, Boussingault[31]) 1867 6,0 mg und Magnier[35]) 1874 7,0 mg. Ich möchte auf diese Zahlen kein zu großes Gewicht legen, da mir einmal die Originalarbeiten nicht zugänglich waren, und anderseits wohl die Methode, mit der jene älteren Autoren arbeiteten, noch nicht exakt genug ausgebildet war.

Eine solche Ausbildung verdanken wir erst Hamburger[42]), nach dessen Arbeiten eigentlich eine zuverlässige Untersuchung des Harneisens erst möglich war. Ich möchte zuerst einmal in beifolgender Tabelle in chronologischer Reihenfolge einen Überblick über die bisher erschienenen Arbeiten geben, die sich mit der quantitativen Bestimmung der Eisenmenge im normalen Menschen-Harn eingehender befaßt haben, zugleich mit Anführung der von den einzelnen Autoren gefundenen Durchschnittswerte und ihren Untersuchungsmethoden (soweit mir diese zugänglich waren); bei diesen kann ich natürlich den Gang der Untersuchung nur mit wenigen Worten skizzieren, — eine genauere Beschäftigung erfordert unbedingt das Lesen der Originalarbeit.

Jahr	Autor	Methode der Eisenbestimmung im Harn	Mittelwert des Fe pro 24stündige Harnmenge
1878	E. W. **Hamburger** [42])	Das zu untersuchende Harnquantum wird zur Trockne eingedampft, verkohlt, die Kohle mit Salzsäure übergossen, auf dem Filter ausgewaschen, mit etwas verd. Schwefelsäure versetzt und vollständig verascht. Zur Lösung des auf diese Weise erhaltenen Eisenoxydes wird ein Gemisch von konzentr. Schwefelsäure benutzt, dann im Kohlensäurestrom mit schwefliger Säure reduziert. Schließlich Bestimmung des Eisens durch Titration mit Kaliumpermanganat.	**10,1 mg**
1882	C. F. **Müller** [46])	Das gleiche Verfahren wie Hamburger.	**10,0 mg**
1887	**Walter**	Walter erhielt nach einem Zitat bei Kumberg [81]), und zwar bei Reduktion mit Zink, in 6 Versuchsreihen Werte von 0,9—10,1 mg Fe. Das Original ist russisch und mir nicht zugänglich. Die Schwankungen sind aber nach des eigenen Autors Meinung zu groß, um einen bestimmten Schluß zuzulassen.	**0,9—10,1 mg**
1890	**Gottlieb** [69])	Das gleiche Verfahren wie Hamburger, nur verwendet er am Schluß nicht die Titration, sondern die gewichts-analytische Bestimmung. Das Eisen wird	**2,59 mg**

Jahr	Autor	Methode der Eisenbestimmung im Harn	Mittelwert des Fe pro 24stündige Harnmenge
		bei Gegenwart von Zink mit Ferrocyankalium als Berliner Blau gefällt, sodann wird mit heißer — verdünnter Kalilauge versetzt und mehrmals mit Salzsäure gelöst und mit Ammoniak gefällt: die Wägung erfolgt dann als Eisenoxyd.	
1891	**Damaskin** [80] unter **Kobert**	Verfahren ganz ähnlich wie bei Hamburger, nur erfolgt die Reduktion durch eine abgewogene Zinkmenge, deren Eisengehalt vom Endresultat abgezogen wird. Titration mit Kaliumpermanganat; nebst Kontroll-Analysen der Fe-Bestimmung auf jodometrischem Wege.	**1,0 mg**
1891	**Kumberg** [81] unter **Kobert**	Das gleiche Verfahren wie Damaskin.	**0,63 mg**
1891	**Busch** [82] unter **Kobert**	Das gleiche Verfahren wie Damaskin.	**1,06 mg**
1894	**Hopkins** [109]	Nach Jolles und Winkler [157] zitiert; Original nicht zugänglich.	**3,7 mg**
1894	**Colasanti** [110] und **Jacoangeli**	Nach Malys Jbt. 24. 582. Original nicht zugänglich.	**2,3 mg**
1894	W. S. **Hall** [105]	Verfahren ähnlich wie bei Damaskin.	**0,5 mg**

Jahr	Autor	Methode der Eisenbestimmung im Harn	Mittelwert des Fe pro 24stündige Harnmenge
1895	**Lapicque** [118])	Nach Hoffmann [162a]), Original nicht zugänglich.	meist unter **0,75 mg**
1897	**Stockman** [135]) und **Greig**	Nach Hoffmann. Original nicht zugänglich.	**0,97 mg**
1897	**Jolles** [136])	Verfahren wie Damaskin, Titration nach Reduktion der Eisenlösung mit Zink. Zur Kontrolle wird die gewichts-analytische Methode angewandt; entweder die von Gottlieb oder die durch Fällung mit Nitroso-β-Naphthol.	**8,0 mg**
1900	**Nicola** [160])	Zitiert nach Dhéré [153]). Original nicht zugänglich.	**1,13 mg**
1901	P. **Hoffmann** [162a]) unter **Kobert**	Es werden zwei Methoden angewandt: entweder Veraschen und Titration ähnlich wie bei Damaskin oder Oxydation auf nassem Wege durch Zusatz von Salpetersäure, Ammoniumnitrat und Schwefelsäure, sodann Fällung mit Ammoniak-Schwefelammon, Trocknen, Veraschen und Lösen des Eisens mit Kaliumsulfat.	**1,09 mg**
1902	**Neumann** [169]) und **Mayer**	Die von diesen Autoren angewandte Methode beruht auf dem von Neumann [168]) ausgearbeiteten Verfahren der „Säure-Gemisch-Veraschung“, d. h. die	**0,98 mg**

Jahr	Autor	Methode der Eisenbestimmung im Harn	Mittelwert des Fe pro 24stündige Harnmenge
		organische Substanz wird durch Zusatz eines Gemisches von Salpeter- und Schwefelsäure unter Erhitzen zerstört, sodann wird ein Niederschlag von Zinkammoniumphosphat erzeugt (durch ein von Neumann genau angegebenes „Zink-Reagens"), welches quantitativ alles Eisen mit fällt. Durch das so abgetrennte Eisenoxyd werden nach dem Lösen in Salzsäure wie bei Damaskin aus Jodkalium äquivalente Mengen Jod freigemacht, welche nach Stärkezusatz mit einer ca. $n/_{250}$ Thiosulfat-Lösung gemessen werden; dieselbe wird gegen eine unter Säurezusatz hergestellte, sehr verdünnte Eisenchloridlösung eingestellt.	

Aus dieser kurzen Übersicht geht wohl schon zur Genüge hervor, daß sich die neueren Arbeiten über das Harneisen mit Ausnahme der von Jolles immer mehr dem zuerst von Damaskin unter Kobert festgestellten Mittelwert von etwa 1 mgr täglicher Fe-Ausscheidung nähern.

Etwas differieren werden die Resultate immer, denn die Ausscheidung ist ganz gewiß oft von Zufälligkeiten abhängig, wie z. B. schon Kumberg[81]) und Busch[82]) dies von der Nahrung bewiesen, die einen großen Einfluß auf die Ausscheidung hat; auch bei verschiedenen Krankheiten ist die Menge ganz verschieden, wie bereits

Damaskin[80]), Jolles[136]), Hoffmann[162a]), Neumann und Mayer[169]) u. a. bewiesen haben. Der Größe der gefundenen Werte nach geordnet bekommen wir folgende Reihenfolge:

Hamburger . .	10,5 mg	Busch	1,06 mg
C. F. Müller . .	10,0 „	Damaskin . .	1,0 „
Jolles	8,0 „	Neumann u. Mayer	0,98 „
Hopkins . . .	3,7 „		
Gottlieb . . .	2,59 „	Stockman u. Greig	0,97 „
Colasanti u. Jacoangeli	2,3 „		
		Lapicque unter .	0,75 „
Nicola . . .	1,13 „	Kumberg . . .	0,632 „
Hoffmann . . .	1,09 „	Hall	0,5 „

Nun hat aber bereits Jakobj[63]) in seiner sehr sorgfältigen Arbeit, in der er Analysen des Hundeharns bietet, nachgewiesen, daß die von Hamburger und Müller geübte Reduktion mit schwefliger Säure ganz unzulässig ist, da es nicht möglich sei, letztere völlig zu entfernen, und da durch den zurückbleibenden Rest ein Plus von Chamäleonlösung verbraucht wird, welches bedingt, daß die Eisenwerte zu groß ausfallen. Da nun Hamburger sowohl wie Müller immer nur 100 ccm der ganzen Harnmenge zur Analyse benutzten, deren Eisengehalt zuerst bestimmten und dann auf die ganze Tagesmenge umrechneten, so mußten sie auch den obigen Fehler mit multiplizieren, wie schon Kumberg und Hoffmann hervorheben. Vielleicht lassen sich so die von ihnen gefundenen hohen Zahlen am besten erklären. Sehr merkwürdig bleibt dann allerdings immer noch das Resultat von Jolles, der noch dazu den Hamburgerschen Fehler vermieden hat und auch Kontrollbestimmungen nach anderen Verfahren machte, so auch nach dem von Gottlieb benutzten, und doch so viel höhere Werte bekam als Gottlieb. Den Grund hierfür vermag ich nicht anzugeben.

IV. Einige eigene Versuche über das Harneisen.

Außer der Neumannschen Methode sind alle übrigen Methoden der Fe-Bestimmung im Harn recht mühsam und zeitraubend; außerdem erfordern sie ein sehr genaues Arbeiten mit einem so umfangreichen Apparat, wie ihn meist nur ein chemisches Laboratorium gestattet, wohl kaum aber ein Krankenhaus oder eine Klinik. Sollte also wirklich einmal die Bestimmung der Eisenausscheidung im Harn auch am Krankenbett eine Bedeutung erlangen, so müßte vor allen Dingen nach eventuellen weiteren Methoden gesucht werden, die wie die Neumannsche wenigstens ohne allzu großen Aufwand an Zeit und Hilfsmitteln ausführbar sind.

Die Überlegung, von der ich beim Beginn meiner eigenen Untersuchungen ausging, war ungefähr folgende: wenn es auch bekannt ist, daß freies Eisen im Harn nicht vorhanden ist, d. h. daß bloßer Zusatz von $(NH_4)_2S$ nicht genügt, eine Eisenreaktion zu erzielen, so ist es doch sicher, daß längere Einwirkung von Schwefelammonium besonders bei gleichzeitigem Erhitzen selbst relativ feste organische Eisenverbindungen zerstört, wie z. B. das Hepatin und Ferratin; nur das Hämoglobin und Hämatin enthalten das Eisen so fest gebunden, daß alle Einwirkung des $(NH_4)_2S$ diese Bindung nicht zu zerstören vermag. Ich glaubte nun anfangs, daß wohl auch im Harn das Eisen nicht so fest gebunden sein würde, wie im Hämoglobin, daß es mir also doch vielleicht gelingen könnte, durch langes Erhitzen mit $(NH_4)_2S$ aus dem eisenhaltigen Komplexe im Harn das Eisen als Schwefeleisen quantitativ abzuspalten.

Über die Natur dieses eisenhaltigen Komplexes im Harn fand ich in der Literatur nur folgende spärlichen Angaben. Kunkel[41a]) schreibt: „Wenn man aus normalem Harn die Harnsäure durch Salzsäure nach der gewöhnlichen Methode ausfällt, so erhält man bekanntlich sehr

stark braun gefärbte Kristalle. Die Harnsäure scheidet sich mit einem Pigment vergesellschaftet aus. Dieser braune Farbstoff ist eisenhaltig; das Eisen ist in dieser Form im Harn enthalten. — Der isolierte Farbstoff besitzt keine ausgezeichneten spektroskopischen Eigenschaften. Soweit er einstweilen chemisch untersucht ist, erscheint er sehr kompliziert zusammengesetzt; der Fe-Gehalt ist gering". Und ferner wird in Malys Jbt. eine mir nicht zugängige Arbeit von P. Giacosa[60a]) referiert: „Der Verfasser gewinnt durch ein kompliziertes Verfahren aus dem Harn einen Farbstoff, der sich als eisenhaltig erweist, 0,45 % Asche enthält, die fast ganz aus Fe besteht. Er ist vielleicht identisch mit dem von Harley (Neubauer & Vogel, Analyse d. Harns, 2. Aufl. p. 17) und von Kunkel beschriebenen. Der Autor sieht in seinem Farbstoff einen bei der Abspaltung des Bilirubins aus Blutfarbstoff in der Leber sich bildenden eisenhaltigen Rest, welcher durch den Urin ausgeschieden wird". Danach müßte die im Harn erscheinende Substanz Hämosiderin sein und sich durch Schwefelammon quantitativ in Schwefeleisen umwandeln lassen.

Zu meinen eigenen Versuchen benutzte ich nun in erster Linie meinen eigenen Harn. Meine Ernährung war eine mittlere, durchweg regelmäßige, gemischte Kost, aber wohl noch mehr vegetabilische als animalische. Meine tägliche Diurese war gering, da ich nur wenig Flüssigkeiten zu mir nahm, besonders fast gar keinen Alkohol; sie betrug durchschnittlich 1 Liter, blieb aber meist unter diesem Werte. Im übrigen bin ich ein großer völlig gesunder, normaler Mensch von 23 Jahren; mein Körpergewicht beträgt etwa 74 kg. Mein Harn war stets als „normal" zu bezeichnen, d. h. von dem gewöhnlichen spez. Gewicht und der gewöhnlichen Farbe, dabei frei von abnormen Bestandteilen. Er wurde unfiltriert verarbeitet und zwar einfach in der Weise, daß zu 1 Liter Harn 25 ccm Schwefelammonium-Lösung hinzugesetzt wurden (später nahm ich auch oft 50 cbcm, was aber keinen

Unterschied in den Resultaten erkennen ließ.) Die gesamte Flüssigkeit wurde mit dem etwa entstandenen Niederschlag von Erdphosphaten in einen großen Glaskolben gebracht und nun 24 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die Harnfarbe änderte sich dabei nur wenig; sie wurde wohl etwas dunkler braun, eine richtige schwarze Färbung habe ich aber nur bei gewissen pathologischen Menschenharnen eintreten sehen. Gleich bei dem Schwefelammoniumzusatz entstand bei solchen dann kein gewöhnlicher Erdphosphatniederschlag, sondern eine Fällung von grau-gelblicher Färbung, die sich dann am Boden des Gefäßes absetzte und ihre Farbe manchmal innerhalb der 24 Stunden noch mehr ins Grauschwarze änderte. Nach 24 Stunden wurde die gesamte Flüssigkeit filtriert und zwar ohne Druck durch ein gewöhnliches Filter; der Kolben wurde gründlich mit destilliertem Wasser ausgespült, und dieses gleichzeitig zum „Waschen“ des Niederschlages benutzt. Das Filtrat war stets völlig klar. Es sei gleich hier bemerkt, daß erstens sämtliche Reagenzien auf ihre Fe-Freiheit untersucht wurden, und daß zweitens alle gebrauchten Gegenstände nach dem „Auswaschen“ auf das event. fehlerhaft in ihnen noch zurückgebliebene Eisen untersucht wurden; bei den maßgebenden Analysen durfte sich nichts dergleichen finden. Fanden sich in einem Niederschlage noch Spuren von Eisen, so muß der gefundene Wert als ungenau, wahrscheinlich als zu klein bezeichnet werden. Bemerken will ich noch, daß meine Filter zwar Spuren von Fe enthielten, alle aber gleich viel oder richtiger gleich wenig. Ferner war dieses Eisen nur beim Veraschen zu erkennen, eine Prozedur, die bei meinen Untersuchungen nicht vorkam. Beim einfachen Durchfiltrieren von Flüssigkeiten gaben die Filter nie Eisen ab. Überhaupt ist es kaum möglich, daß ich regelmässig künstlich Eisen in meine Analysen hineingebracht hätte, da ich ja, wie wir noch sehen werden, sehr oft überhaupt keine

Spur von Eisen bei der Bestimmung fand. Der grau-gelbliche, ziemlich dicke Niederschlag auf dem Filter wurde nach dem Waschen mit einem Hornspatel vorsichtig abgeschabt, das Filter mit destilliertem Wasser energisch abgespritzt, bis keine Spur von Rückstand mehr zu sehen war, und dann mit der Hand noch unter weiterem Ausspülen ausgedrückt. Die so gewonnene grau-gelbe, undurchsichtige Flüssigkeit wurde, um das in ihr zu erwartende Eisen in Lösung zu bekommen, mit verdünnter eisenfreier Schwefelsäure bis zur vollständigen Lösung aller überhaupt löslichen Substanz versetzt (meist genügten dazu 5, stets 20 ccm) und sodann mit ebensoviel ccm einer 3% Wasserstoffsuperoxyd-Lösung, um das Eisen in die oxydierte Form überzuführen. Die Flüssigkeit wurde auf diese Weise wasserhell und klar und enthielt nur noch ganz wenige grau-gelbliche Flocken. Das für eine Bestimmung meist zu große Volumen der Flüssigkeit wurde nun durch Eindampfen in einer Porzellanschale eingeengt und zwar bis auf wenige ccm; dann wurde von den unterdessen ausgeschiedenen Gipskristallen nochmals abfiltriert und Porzellanschale und Filter so lange gewaschen, bis die aus dem Filtertrichter fließenden Tropfen völlig Fe-frei waren. Als Filtrat, in dem nun endgültig alles Eisen zur Bestimmung gelangen soll, erhält man auf diese Weise eine klare, mehr weniger gelblich gefärbte Flüssigkeit, die beim Erkalten noch einige Gipskristalle abscheidet; diese stören aber die Bestimmung des Eisens in keiner Weise. Das Volumen der Flüssigkeit darf am besten 50 ccm nicht oder nur wenig überschreiten. Ist der zu erwartende Fe-Gehalt besonders klein, so empfiehlt sich sogar ein nochmaliges Eindampfen auf nicht über 20—25 ccm. Sollte die gelbe Nuance im Farbenton der Flüssigkeit zu sehr stören, so empfiehlt es sich, einige Tropfen Kaliumpermanganat-Lösung zuzusetzen, die die störende Farbe sehr gut hebt; dabei pflegten bei meinen Versuchen regelmäßig Gasblasen zu

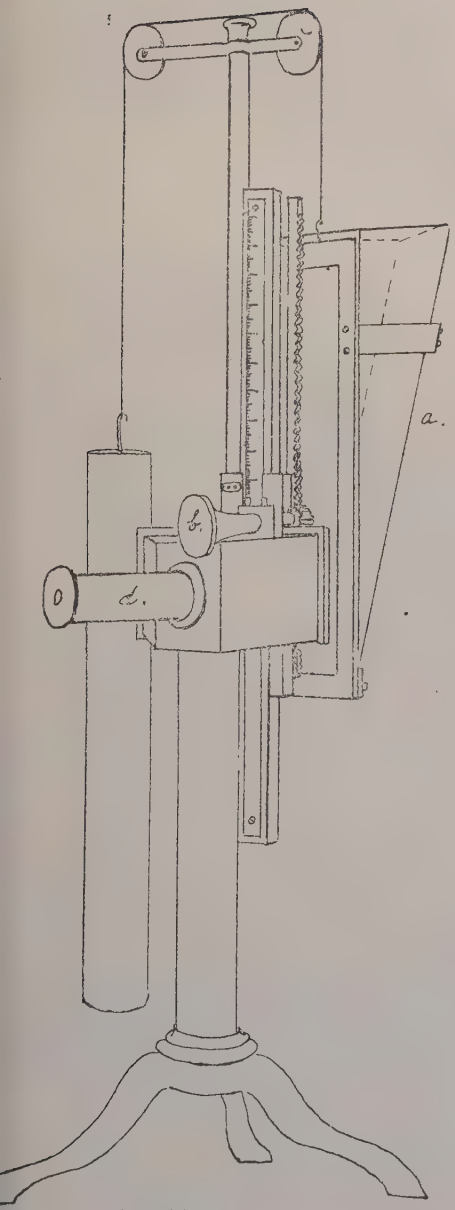
entweichen, ein Zeichen, daß stets bis zuletzt noch etwas Wasserstoffsuperoxyd vorhanden und also alles Eisen im oxydischen Zustande war.

Die endgültige Bestimmung des Eisens kann, falls kein Permanganat angewandt wurde, jodometrisch erfolgen. Von mir wurde sie nur auf kolorimetrischem Wege vorgenommen; Prof. Kobert aber hat durch einige jodometrische Kontrollanalysen festgestellt, daß die kolorimetrischen Werte zuverlässig sind. Die kolorimetrische Methode beruht auf der Tatsache, daß Rhodankalium mit einer Lösung, die Eisen in Oxydform enthält, eine schöne Rotfärbung und bei Anwesenheit von gewissen Salzen und Säuren eine Rotbraunfärbung gibt. Diese Reaktion ist ganz enorm scharf; selbst Zehntel eines mg Eisen werden dadurch noch völlig deutlich nachgewiesen. Allerdings weist J. W. Leather im Journ. Soc. of Chem. Ind. Vol. 24 (zitiert nach Pharmaceut. Zeitung Bd. 50 Nr. 57) darauf hin, dass „von dem Thiocyanat etwa 100 Moleküle auf 1 Atom Eisen nötig sind, um die volle Farbenstärke zu bekommen". Dieses war bei meinen Versuchen aber stets der Fall. Da starke Salpetersäure mit Rhodan ebenfalls eine Färbung gibt, die zu Irrungen führen kann, habe ich niemals Salpetersäure bei dieser Versuchsreihe angewandt. Wer sich eingehender mit der Technik der Kolorimetrie befassen will, sei auf das soeben bei J. A. Barth in Leipzig erscheinende „Handbuch der angewandten physikal. Chemie" hingewiesen; in dem Kapitel von Dr. C. Bauer-Berlin „Spektroskopie und Kolorimetrie" findet sich alles nötige. Außerdem sei es an dieser Stelle gestattet, auf eine etwas auffällige Notiz von N. Tarugi [173a]) aufmerksam zu machen: „Bei der Einwirkung von $FeCl_3$ auf Rhodanate rührt die entstehende Rotfärbung von einer Peroxysulfocyansäure her, die in Form ihres Fe-Salzes entsteht. Die freie Säure selbst wie ihre sauren Salze sind sämtlich rot gefärbt". — Der Unterschied zwischen Hämoglobin und Oxyhämoglobin dürfte nach

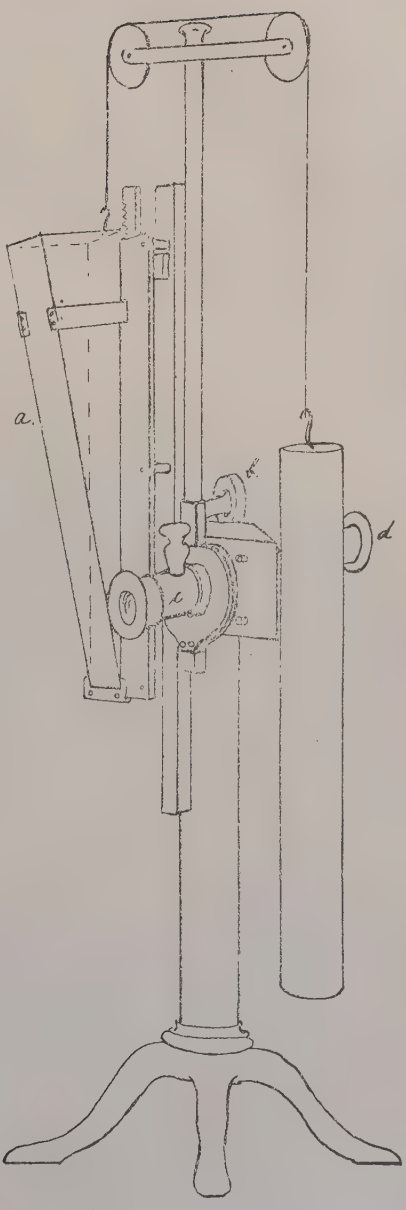
diesem Autor nur in der Verschiedenheit der diesen Körpern zukommenden Sulfocyangruppe bestehen. Wir tun wohl gut, vorläufig noch an das Rhodaneisen unserer Lehrbücher zu glauben.

Je größer der Eisengehalt der zu prüfenden Flüssigkeit ist, desto intensiver wird auch die Rot-Färbung mit Rhodan ausfallen, und aus dem Grade dieser Rot-Färbung läßt sich dann, — selbstverständlich stets die gleichen Mengen zugesetzten Rhodans angenommen, — der Eisengehalt der zu untersuchenden Lösung durch Vergleich mit der Rot-Färbung einer Lösung von bekanntem Eisengehalt leicht bestimmen, die wenn-möglich stets neu anzufertigen ist. Zur Erleichterung dieser Bestimmung benutzte ich das Präzisions-kolorimeter von Heele-Gallenkamp (Berlin).

Der Apparat, den beifolgende Abbildung veranschaulichen soll, besteht im wesentlichen aus einem Glaskeile, [a] der an einer mit 100 Teilstrichen versehenen Skala auf und ab durch eine Schraube [b] verschoben werden kann; neben diesem Glaskeile ist eine kleine Glasröhre [c] angebracht und zwar so, daß ein kleines Fernrohr [d], das sich dem Keil und der Röhre gerade gegenüber befindet, mittels eines eingeschalteten Prismas in seiner linken Hälfte die Farbe der Glasröhre, in seiner rechten die des Keiles zu beobachten erlaubt, also in ähnlicher Weise, wie bei den zur quantitativen Zucker-bestimmung in der Klinik benutzten Instrumenten. Die kleine Glasröhre ist zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit bestimmt, läßt sich also durch Metall-fassungen leicht in den Apparat ein- und ausschieben; sie ist außerdem so angefertigt, daß, wenn die Farbe der in ihr befindlichen Flüssigkeit genau die gleiche mit der im Keile befindlichen ist und der Zeiger auf die Marke 100 zeigt, der Durchmesser beider Flüssigkeits-schichten und daher auch der prozentische Eisengehalt gleich ist.



Ansicht von vorn.



Ansicht von der Seite.

Um ein Beispiel anzuführen: in dem Glaskeil sei eine Eisenlösung, die in 1 ccm Flüssigkeit 1 mg Eisen enthält; dann bedeutet, wenn bei Farbengleichheit zwischen Keil und Glasröhrchen der Apparat 100 zeigt, diese Ablesung, daß sich in dem Glasröhrchen eine Flüssigkeit befindet, die ebenfalls in 1 ccm 1 mg Eisen enthält. Hat man von dieser Flüssigkeit nun 20 cbcm im ganzen, so beträgt auch der Gesamt-Eisengehalt 20 mg Fe. Zeigt der Apparat aber etwa bei Farbengleichheit nur die Zahl 30, so heißt dies, daß in der Untersuchungsflüssigkeit in 1 ccm nur 30 % der bekannten Zahl, — $\frac{1 \cdot 30}{100}$ mg = 0,33 mg Fe enthalten sind.

Es sei bemerkt, daß es sich zur Genauigkeit der Ablesung empfiehlt, mit möglichst verdünnten Lösungen zu arbeiten, denn die Möglichkeit einer exakten Vergleichung schwankt in den unteren Teilen des Apparates zwischen viel engeren Grenzen als oben.

Für meine Untersuchungen beschickte ich den Glaskeil gewöhnlich mit einer Flüssigkeit, die in 1 ccm 0,028 mg Eisen enthielt; ich hatte diese durch Auflösen von 1 g Ferrisulfat in 1000 Aqua dest. gewonnen und da der Eisengehalt dieses Salzes 2,8 % beträgt, so mußten in der Lösung in 1 ccm 0,028 mg Eisen enthalten sein. Die Richtigkeit dieser Lösung wurde kontrolliert durch Vergleich mit einer aus Klaviersaiten mit bekanntem C-Gehalt hergestellten Eisenlösung. Meine Keil-Lösung versetzte ich zu gleichen Teilen mit 10 %igem Rhodankalium, und ebenso verdünnte ich dann nachher die zu untersuchende Flüssigkeit $\overline{aa}$ mit dieser Rhodanlösung. Meist empfahl es sich, außer Rhodankalium auch noch einige ccm Schwefelsäure der Keil-Lösung hinzuzufügen, selbstverständlich so, daß Rhodan + Schwefelsäure die gleiche Anzahl ccm wie die der Eisenlösung ausmachten, die Verdünnung also stets 50 % blieb. Durch den Schwefelsäure-Zusatz wird nämlich in den roten Farbenton eine

braune Nuance hineingetragen, die die Ablesung erleichtert, da ja auch die zu untersuchende Flüssigkeit Schwefelsäure und somit diese braune Nuance enthält. Der Theorie nach mußte eigentlich in die Keillösung auch die gesamte Salzmenge, welche in der zu untersuchenden Flüssigkeit ist, eingetragen werden, denn es ist bekannt, daß die verschiedenartigsten Salze die Nuance der Farbe des Rhodan-Eisens beeinflussen; aber ich habe gefunden, daß dies für meine Zwecke praktisch weniger nötig war.

Zur Prüfung der Genauigkeit der Ablesung wurde von mir mehrmals mit diesem Apparat der mir unbekannte Eisengehalt von Lösungen bestimmt, die im Laboratorium für mich angefertigt wurden; sie ergaben nur eine Differenz von Zehnteln eines Milligramms zwischen gefundener und wirklich vorhandener Eisenmenge. Ebenso wurden einem zu untersuchenden Harn, der mit Schwefelammonium, wie beschrieben werden wird, kein Eisen nachzuweisen erlaubt, bekannte Mengen einer Eisenlösung zugesetzt; diese wurden nachher ebenfalls höchstens mit obiger Differenz wiedergefunden.

Außer Rhodankalium benutzte ich anfangs auch noch 2 neue Fe_2O_3-Reagenzien nämlich Chinosol (das ich in der Allgem. Chem. Ztg. 1904 Nr. 37 gerühmt fand) und Gallus-Säure, die nach Kunz-Krause Rhodan- und Ferrocyankalium bei weitem an Schärfe übertreffen soll. (Pharm. Centr.-Halle 1904 Nr. 40; zitiert nach „Pharmaceut.-Zeitung“). Ob letzteres wirklich der Fall ist, war mir nicht möglich exakt genug zu bestimmen; für die kolorimetrische Methode erwiesen sich beide Reagenzien ungeeigneter wie Rhodan: das Chinosol schon deshalb, weil die grünen Farbentöne, die man bei Fe-Zusatz erhält, bei weitem nicht solch feine Abstufungen erkennen lassen, wie die roten des Rhodankaliums; die Gallus-Säure gibt zwar einen schönen blauen Farbenton mit Fe-Oxyd-Salzen, hat aber den großen Nachteil, daß diese

blaue Farbe sehr bald abblaßt, was für mehrere Untersuchungen nacheinander äußerst unbequem ist.

Für die mikrochemischen Untersuchungen sind leider beide Reagenzien ebenfalls ganz ungeeignet.

Der Gang meiner Untersuchungen, deren Resultate ich im folgenden mitteilen möchte, gliederte sich nun folgendermaßen: Zunächst wollte ich feststellen, ob ich durch langes Erhitzen mit Schwefelammonium im normalen und pathologischen Menschenharn vielleicht das Eisen aus seiner organischen Bindung abspalten könnte. Zweitens wollte ich dasselbe für einige Tierharne probieren. Drittens wollte ich, falls beides nicht möglich wäre, die einfachste Aufschließung des Harns von Menschen und Tieren studieren.

A. Bestimmungen des locker gebundenen Eisens des normalen Menschenharns.

Da uns mikroskopische Untersuchungen schon längst gezeigt haben, daß bei allen Zersetzungen des Blutes in den Organen nach dem Austritt des Bilirubins ein eisenhaltiger Komplex, das Hämosiderin (vgl. S. 64), zurückbleibt, welcher durch Schwefelammon fällbar und färbbar ist; da zweitens von Giacosa (vgl. S. 64) dargetan ist, daß das Eisen aus zersetztem Blutfarbstoff durch die Niere weggeht, ließ sich vermuten, daß sowohl das normale als das pathologische Harneisen eine derartige Substanz ist, und daß sie daher durch energische Behandlung mit Schwefelammon fällbar ist. Zu diesem Behufe erhitzte ich normale Menschenharne unter Schwefelammonzusatz (25—50 ccm auf eine Tagesportion) 24 Stunden lang auf dem Wasserbade und analysierte den dabei entstandenen Niederschlag.

Durch ungefähr 30 auf das genaueste ausgeführte derartige Analysen, von denen ein Teil von Professor Kobert selbst gemacht wurde, kamen wir zu dem Ergebnis, daß durch 24stündiges Erhitzen mit Schwefel-

ammon in einem normalen Menschenharn bei blutfreier gemischter nicht zu reichlicher Kost kein oder höchstens unmeßbare (Hundertstel eines mg betragende) Spuren von Eisen mit ausgefällt und nachweisbar werden. Bevor ich die Analysen einzeln aufführe, möchte ich nochmals hier vor den zwei häufigsten Fehlern warnen, die der Anfänger zu machen pflegt, nämlich vor dem Einschleppen von Fe in den Reagenzien und vor der Benutzung von Salpetersäure, da diese bei gewisser Konzentration mit Rhodan eine Rotbraunfärbung gibt. Die Nichtbeachtung dieser Tatsache hatte auch mich anfangs zu der Meinung verleitet, daß das Harneisen doch auf diese Weise nachweisbar sei. Die einzelnen Analysen ergaben nun Folgendes.

I. Untersuchung meines eigenen Harnes auf locker gebundenes Eisen:

1. 1680 ccm (vom 1./3. 05): unmeßbare Spuren von Fe
2. 1450 „ („ 2./3. 05): „ „ „ „
3. 1390 „ („ 3./3. 05): „ „ „ „
4. 1030 „ („ 26./6. 05): keine Färbung mit Rhodan
5. 790 „ („ 27./6. 05): kaum merkliche Färbung mit Rhodan (unter 0,08 mg Fe)
6. 1100 „ („ 28./6. 05): keine Färbung mit Rhodan
7. 1150 „ („ 20./7. 05): keine meßbaren Spuren von Fe.

Es sei noch bemerkt, daß der beim letzten Filtrieren zurückgebliebene Filterrückstand zu wiederholten Malen durch Ausglühen und Ausziehen mit Schwefelsäure und Wasserstoffsuperoxyd auf Eisen untersucht wurde, aber nie eine Spur Eisen erkennen ließ. (In diesem Falle wurden besondere Fe-freie Filter benutzt.)

Auch nach Eingabe eines Eisenpräparates per os erhielt ich keine anderen Resultate:

Am 20. und 21. III. 05 nahm ich morgens nüchtern je 5 g, im ganzen also 10 g, Ferrum oxydatum

saccharatum mit 3,0 % Fe-Gehalt ein, in Wasser gelöst; der Harn der nächsten Tage ergab:

1. 1530 ccm (vom 20./3. 05): eben wahrnehmbare Spur, sicher unter 0,08 mg Fe
2. 1160 „ („ 21./3. 05): do. do.
3. 1010 „ („ 22./3. 05): do. do.
4. 1000 „ („ 23./3. 05); do. do.

II. Untersuchung des Harnes vom Institutsdiener Waedtke auf locker gebundenes Eisen:

1. 1450 ccm (vom 28./4. 05): unmeßbare Spuren von Fe
2. 1210 „ („ 29./4. 05): „ „ „ „
3. 1470 „ („ 30./4. 05): „ „ „ „
4. 1220 „ („ 1./5. 05): „ „ „ „
5. 1340 „ („ 2./5. 05): „ „ „ „
6. 1110 „ („ 27. 6. 05): keine Reaktion mit Rhodan
7. 1200 „ („ 28./6. 05): „ „ „ „

Auch hier wurden Versuche mit innerlicher Eisen-eingabe gemacht und zwar am 2. V. 05 0,5 g Hämatin (Merck) und am 3. V. 05 0,6 g Hämatin (Nasse) zum Mittag auf Beefsteak; der Harn wird analysiert und zeigt

1. am 3./5. 05 in 1470 ccm
2. „ 4./5. 05 „ 1430 „
3. „ 5./5. 05 „ 1410 „

} keine meßbaren Mengen Eisen.

Darauf werden am 6., 7. und 8. V. 05 je 3 g Hämogallol eingenommen,

4. am 6./5. 05 1710 ccm — die Harnfarbe ist sehr dunkel (der Farbstoff offenbar sehr vermehrt) — kein Fe nachzuweisen durch Schwefelammon.

5. am 7./5. 05 1680 ccm: Farbe sehr gesättigt
6. „ 8./5. 05 1210 „ „ „ „
7. „ 9./5. 05 1250 „ Farbe dunkler
8. „ 10./5. 05 1340 „ Farbe heller
9. „ 11./5. 05 1280 „ Farbe normal

} Fe jedesmal unmeßbar und wohl nicht anders als vor der Eisen-Einnahme.

Aus diesen Versuchen lassen sich zunächst einmal folgende Ergebnisse ziehen: 1. das im normalen Menschenharn sicher vorhandene Eisen muß in einer Bindung enthalten sein, aus der es nur äußerst schwer frei zu machen ist; jedenfalls vermag ein 24stündiges Erhitzen mit Schwefelammonium dies nicht; es werden durch diese Methode höchstens Spuren von Eisen ausgefällt, die durch die üblichen Methoden nur qualitativ, nicht quantitativ nachweisbar sind.

2. Die Eingabe von Ferrum oxydatum saccharat., Hämatin und Hämogallol führte beim Menschen nicht die geringste merkbare Veränderung des Harns und namentlich keine Steigerung der im Harn durch Schwefelammonium ausfällbaren Eisenmenge herbei.

3. Nach Hämatin- und Hämogallol-Einnahme trat eine geringe Steigerung der Harnmenge und des Harn-Farbstoffes, aber nicht des locker gebundenen Harneisens ein. Ob das festgebundene Eisen des Harns durch diese Präparate gesteigert wird, sollen weitere Untersuchungen zeigen. Aus dem Vorstehenden schließen zu wollen, daß auch die festgebundene Eisenportion nicht vermehrt sei, wäre unrichtig.

B. Bestimmungen des locker gebundenen Eisens des normalen Harns einiger Tierarten.

Sehr interessant ist nun, daß sich, wie ich feststellen konnte, normale Tiere in bezug auf das locker gebundene Eisen anders als der Mensch verhalten. Ich untersuchte zu diesem Zweck den Harn von Hunden, Kaninchen und Ziegen. Der Harn wurde in genau der gleichen Weise, wie ich es soeben für den normalen Menschenharn beschrieben habe, verarbeitet. Die Ergebnisse waren folgende:

1. Versuche an normalen Hunden.

Der Harn eines normalen großen Hundes von 17 kg Gewicht, der täglich mit ungefähr der gleichen Menge möglichst blutfreien Kälbermagens ernährt wird, wird sorgfältig aufgefangen und in der beschriebenen Weise verarbeitet.

Tabelle I. Normale Verhältnisse.

Nr.	Harnmenge	Datum	Darin locker gebundenes Eisen
	ccm	am	
1	1170	8./1. 05	zusammen enthalten 0,325 mg Fe, d. h. ca. 0,162 mg Fe pro die
2	1230	9./1. 05	
3	1210	12./1. 05	enthalten 0,123 mg Fe
4	1200	13./1. 05	enthalten 0,109 mg Fe
5	1220	28./1. 05	zusammen 0,302 mg Fe, d. h. ca. 0,151 mg Fe pro die
6	1210	29./1. 05	
7	1290	30. 1. 05	zusammen 0,405 mg Fe, d. h. ca. 0,202 mg pro die
8	1110	31./1. 05	
9	1150	1. 2. 05	zusammen 0,342 mg Fe, d. h. ca. 0,171 mg pro die
10	1350	2./2. 05	
11	1230	3./2. 05	enthalten 0,141 mg Fe
12	970	6./7. 05	enthalten 0,150 mg Fe
13	820	9./7. 05	enthalten 0,270 mg Fe

Im Durchschnitt ergibt sich eine tägliche Ausscheidung von 0,166 mg locker gebundenem Fe, während die Gesamtmenge des locker und des fest gebundenen Harneisens nach früheren Versuchen von Goswin Zickgraf[167]) an diesem Hunde ca. ein Milligramm beträgt.

Auch bei diesem Hunde wurden Fütterungen mit Eisenpräparaten vorgenommen und zwar am 3., 4. und 5. II. 05 je 3,3 g Hämogallol. Der Harn enthält folgende Eisenmengen:

Tabelle II. Hämogallol.

Nr.	Harnmenge	Datum	Darin locker gebundenes Eisen
	ccm	am	
1	1470	4./2. 05	zusammen 0,272 mg Fe, d. h. ca.
2	1380	5./2. 05	0,136 mg Fe pro die
3	1390	6./2. 05	zusammen 0,406 mg Fe, d. h. ca. 0,203 mg
4	1260	7./2. 05	Fe pro die. Der Kot enth. v. 4. II. bis 7. II. stets Hämatin
5	1310	8./2. 05	zusammen 0,398 mg Fe, d. h. ca.
6	1250	9./2. 05	0,199 mg Fe pro die
7	1190	10./2. 05	zusammen 0,325 mg Fe, d. h. ca.
8	1120	11./2. 05	0,162 mg Fe
9	1290	12./2. 05	zusammen 0,127 mg Fe, d. h. ca.
10	1340	13./2. 05	0,063 mg Fe pro die
11	1220	14./2. 05	zusammen 0,332 mg Fe, d. h. ca.
12	1330	15./2. 05	0,166 mg Fe pro die

Im Durchschnitt ergibt sich hier eine tägliche Ausscheidung von 0,155 mg locker gebundenem Fe.

Am 16., 17. und 18. II. bekommt der Hund wiederum ein Eisenpräparat und zwar je 3,3 gr Hämol, der Harn ergibt Folgendes:

Tabelle III. Hämol.

Nr.	Harnmenge	Datum	Darin locker gebundenes Eisen
	ccm	am	
13	1110	16./2. 05	zusammen 0,438 mg Fe, d. h. ca.
14	1220	17./2. 05	0,219 mg Fe pro die
15	1250	18./2. 05	zusammen 0,240 mg Fe, d. h. ca.
16	1290	19./2. 05	0,120 mg Fe pro die
17	1320	20./2. 05	zusammen 0,157 mg Fe, d. h. ca. 0,078 mg
18	1270	21./2. 05	Fe pro die. Im Kot stets Hämatin.
19	1240	22./2. 05	zusammen 0,385 mg Fe, d. h. ca.
20	1310	23./2. 05	0,192 mg Fe pro die
21	1300	24./2. 05	zusammen 0,120 mg, d. h. ca. 0,060 mg
22	1300	25./2. 05	Fe pro die
23	1240	26./2. 05	zusammen 0,208 mg, d. h. ca. 0,104 mg
24	1310	27./2. 05	Fe pro die

Im Durchschnitt ergibt sich hier eine tägliche Ausscheidung von 0,129 mg locker gebundenem Fe.

Am 27. und 28. II. erhält der Hund je 5 g Ferrum oxydat. saccharat., worin im ganzen 60 mg Fe enthalten sind. Der Harn zeigt Folgendes:

Tabelle IV. Zuckereisen.

Nr.	Harnmenge	Datum	Darin locker gebundenes Eisen
	ccm	am	
25	1210	28./2. 05	zusammen 0,210 mg Fe, d. h. ca.
26	1330	1. 3. 05	0,105 mg Fe pro die
27	1310	2./3. 05	zusammen 0,229 mg Fe, d. h. ca.
28	1280	3./3. 05	0,114 mg Fe pro die
29	1240	4./3. 05	zusammen 0,149 mg Fe, d. h. ca.
30	1268	5. 3. 05	0,074 mg Fe pro die

Im Durchschnitt ergibt sich hier eine tägliche Ausscheidung von 0,098 mg locker gebundenem Fe.

Versuchen wir das Ergebnis dieser Versuche mit den an Menschen von mir angestellten zu vergleichen, so ergibt sich Folgendes. Während beim Menschen, falls Blut in der Kost einigermaßen ausgeschlossen wird, die Menge des locker gebundenen Harneisens unmeßbar klein ist, ist sie beim Mittelhund bei blutfreier Kost trotz merklicher Schwankungen doch stets meßbar und beträgt nach Tabelle I täglich etwa 0,166 mg Fe. Darreichung von Zuckereisen, Hämol und Hämogallol erhöht diese Ausscheidung nicht. Da für die beiden letztgenannten Präparate früher von anderen nachgewiesen worden ist, daß sie zum Teil durch den Harn weggehen, müssen wir annehmen, daß sie entweder hier, da der Organismus mit blutarmer Kost genährt wurde, zurückgehalten worden sind, oder daß ihre Ausscheidung in Form von festgebundenem Eisen vor sich gegangen ist.

2. Versuche an normalen Kaninchen.

Die 24stündige Harnmenge eines ersten etwa 2 kg schweren Kaninchens, das mit der gewöhnlichen Rüben- und Grünfütterung ernährt wird, wird sorgfältig gesammelt und in der eben beschriebenen Weise untersucht. Es empfiehlt sich, da die Harnmenge ziemlich gering ist, gleich mehrere Portionen zusammen zu untersuchen.

Die Ergebnisse waren folgende:

1. am 12./7. 05 finden sich in 400 ccm Harn 1,274 mg Fe
2. „ 13./7. 05 „ „ „ 250 „ „ 1,285 „ „
3. „ 14./7. 05 „ „ „ 200 „ „ 0,952 „ „

Am 14. und 15. VII. 05 bekommt das Tier je 15 ccm einer 5% Ferratin-Lösung unter die Bauchhaut gespritzt, der Harn enthält in den nächsten 4 Tagen kein freies Fe, und zeigt nach obiger Untersuchung

4. in 400 ccm (vom 15.—18. VII. 05, also 4 Tage) 1,826 mg Fe, pro die also 0,481 mg Fe.

Von einem anderen Kaninchen enthält der Harn am 22. VII. 05 von 2×24 Std. in 325 ccm 1,68 mg Fe, pro die also 0,84 mg Fe.

Von einem dritten Kaninchen wird am 27. VII. 05 die 2×24stündige Harnmenge analysiert und es finden sich in 300 ccm 2,394 mg Fe, also pro die 1,192 mg Fe.

Am 27. und 28. VII. 05 bekommt das Tier je 10 ccm einer 5% Carniferrin-Lösung unter die Rückenhaut gespritzt. Der Harn der nächsten 4×24 Stunden ergibt in 750 ccm 4,2 mg Fe, also pro die 1,05 mg Fe. Freies Fe ist im Harn nicht nachweisbar.

Im normalen 24stündigen, 250—400 ccm betragenden Kaninchenharn wird also durch 24stündiges Erhitzen mit Schwefelammon eine locker gebundene Eisenmenge von im Mittel 0,907 mg ausgefällt, also noch weit mehr als beim Hunde. Durch subkutane Injektionen von Ferratin und Carniferrin wird diese Ausscheidung in keiner Weise beeinflußt, was zu den Ergebnissen

mit andern Eisenpräparaten am Menschen und am Hunde gut zusammenpaßt.

3. Versuch an normalem Ziegenharn.

Herr Professor Pfeiffer hierselbst hatte die große Liebenswürdigkeit, 3 seiner im Hygienischen Institut gehaltenen, normalen Ziegen zu katheterisieren, was mit recht großer Mühe verbunden ist, und leider nur ca. 70 ccm Harn jedesmal ergab. Er stellte mir die so gewonnene Harnmenge von 3 Ziegen, im ganzen von den 3 Tieren zusammen 240 ccm Harn, zur Verfügung, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank sagen möchte. Da die 3 Tiere unter genau den gleichen Bedingungen leben, das gleiche Futter bekommen, auch ungefähr gleich alt und groß waren, glaubte ich, die Urine vermischen und den Eisengehalt der gesamten Harnmenge bestimmen zu dürfen. In 240 ccm fanden sich 0,434 mg Fe, das macht also für die einzelne Ziege pro Harnportion 0,145 mg Fe. Leider war es mir nicht möglich, bei Autoren, welche, wie Wäske-Proskau (Zeitschrift f. Biolg. 1872, p. 248) oder Dhèré (Journ. de physiol. et de pathol. général. Bd. 5, S. 630) bereits mit Ziegenharn gearbeitet haben, irgend eine Angabe über die 24stündige Harnmenge dieser Tiere zu finden; die Autoren rechnen ihre Zahlen stets auf 1 l um. Ich glaube annehmen zu dürfen, daß eine erwachsene Ziege bei Grünfutternahrung etwa 1 l Harn täglich liefert. Der obige Wert auf 1 l umgerechnet, ergibt für die Ziege eine tägliche Ausscheidung von etwa 1,81 mg locker gebundenem Harneisen, also ebenfalls eine weit größere Menge als beim Hund oder gar beim Menschen. Ich glaube aus meinen Analysen schließen zu dürfen, daß Grünfutterkost den Pflanzenfressern reichlich resorbierbares Eisen liefert, und daß der Überschuß desselben z. T. als locker gebundenes Harneisen den Organismus verläßt. Ich vermute,

daß die festgebundene Harneisenmenge bei diesen Tieren keineswegs die locker gebundene so bedeutend übersteigen wird wie beim Hund oder gar beim Menschen. Autoren, welche nach den neueren exakten Methoden das Gesamteisen des Harnes bei Pflanzenfressern, wie Kaninchen und Ziege, festgestellt hatten, sind mir leider nicht bekannt. Dhèré gibt an der zitierten Stelle die gesamte Eisenmenge im Liter Urin bei Pflanzenfressern auf ungefähr $^1/_2$ mg an, sagt aber nicht, bei welcher Ernährung dies festgestellt worden ist.

C. Bestimmungen des locker gebundenen Eisens im Harn bei einzelnen Krankheiten.

Aber nicht nur bei Tieren, auch bei gewissen Krankheiten des Menschen ist es mir gelungen, durch bloßes Erhitzen mit Schwefelammon eine mehr oder weniger große Eisenmenge auszufällen und nachzuweisen, und zwar sind dies sämtlich Krankheiten, welche mit Blutzerfall verbunden sind.

1. Ein sonst gesunder Arbeiter, Prüler, wurde von Professor Martius dem Rostocker Ärzteverein vorgestellt, weil er an einer außerordentlich typischen paroxysmalen Hämoglobinurie, hervorrufbar durch Abkühlung des Körpers, leidet. Die Krankengeschichte wird in extenso von Professor Martius veröffentlicht werden. Nach einem künstlich hervorgerufenen, binnen 12 Stunden abgelaufenen Anfalle erbat sich Professor Kobert den Harn des folgenden Tages, welcher weder Eiweiß noch Blutfarbstoff enthielt. Da der Patient dauernd an Polyurie leidet, betrug auch diese Harnmenge 3500 ccm. Dieselbe wurde in der S. 65 beschriebenen Weise, nachdem sie vorher auf $1^1/_2$ Liter eingedunstet worden war, verarbeitet und ergab **0,52 mg** locker gebundenes Fe. Diese bedeutende Steigerung gegenüber der normalen locker gebundenen Eisenmenge ist nach Professor Kobert wohl so zu erklären, daß bei dem hämoglobinurischen Anfall

nicht etwa die Gesamtmenge des gelösten Blutfarbstoffes durch die Nieren ausgeschieden wird, sondern nur der kleine Teil, welcher nicht von den normalen Abfangorganen des gelösten Hämoglobins aufgenommen und dadurch dem Kreislauf entzogen worden ist. Die abgefangene Portion des Hämoglobins nun zerfällt in diesen Organen weiter und das sich dabei ergebende Eisen wird z. T. als locker gebundenes Harneisen in den nächsten Tagen durch den Harn entleert. Mit Rücksicht auf diese Anschauungen Professor Koberts sind auch einige Fälle von perniciöser Anämie, die in der hiesigen medizinischen Klinik von Herrn Professor Martius beobachtet wurden, von mir auf ihr lockeres Harneisen untersucht worden.

Ich werde bei den Fällen das wesentliche aus der Krankengeschichte kurz referieren.

2. A. F., Gastwirt, 41 J., wird am 17. XI. 04. in sehr elendem Zustand in die Klinik aufgenommen. Starker Potator. Auffallende Blässe der Haut und der Schleimhäute. Blutbefund: Erythrocyten 1 200 000, Hämoglobin 25—30 %. Im frischen Präparat fehlt die „Geldrollenbildung"; mäßige Poikilocytose, abnorme Blässe der Erythrocyten. Im gefärbten Präparat Normoblasten.

Klinische Diagnose: schwere Anämie; Blutbefund wie bei Anaemia perniciosa; chronischer Alkoholismus. Der Patient stirbt am 19. XI. abends.

Das Sektionsergebnis von Herrn Professor Dr. Ricker lautet: Fett- und Schrumpfleber, Milztumor, starker Fettgehalt des Herzmuskels, seröse Ergüsse in beide Pleurahöhlen und in die Herzbeutelhöhle. Pigmentierung der Dünndarmmuskulatur. Leichte allgemeine Lipomatose. Starke allgemeine Blässe. Knochenmark nicht hyperplastisch, Leber frei von Blutpigment, („beides ungewöhnlich nach Tod an der Biermerschen Anämie".) Also die Sektion ergibt keinen direkten Beweis für, aber auch keinen

unbedingten gegen die Annahme einer perniciösen Anämie.

In der 24stündigen Harnmenge dieses Patienten vom 18. XI. fanden sich nun mit der oben beschriebenen $(NH_4)_2S$-Methode in 1200 ccm **2,74 mg Fe** locker gebunden.

3. K. M., Tagelöhner, 30 J.; am 2. II. 05 aufgenommen. Pat. war bereits vom 6. VII. bis 27. VIII. 04 in Behandlung der Klinik, damals lautete die Diagnose auf „schwere Anämie" (Biermer). Das Befinden besserte sich aber so, daß er auf Wunsch am 27. VIII. als „sehr gebessert" entlassen wurde. Pat. verrichtete dann im Herbst recht schwere Landarbeit. Gegen Weihnachten wurde sein Zustand bereits sehr schlecht; am 2. II. mußte er die Klinik aufsuchen.

Die Blutuntersuchung ergab hier am 3. II. 05: Erythrocyten 1 920 000, Leukocyten 5700, Hämoglobin 30—40 %. Im frischen Präparat: Blässe der Erythrocyten, keine Mikro- und Makrocyten. Geldrollenbildung aufgehoben. Starke Poikilocytose. Im gefärbten Präparat (nach May-Grünwald): einige Megaloblasten, mehrere Normoblasten und einzelne freie Kerne.

Klinische Diagnose: Anaemia perniciosa (Biermer).

Die Untersuchung des Harnes ergab:

am	3./2. 05	in	2400 ccm	**0,45 mg Fe**		locker gebunden.
„	12./2. 05	„	1550 „	**0,50** „	„	
„	22./2. 05	„	1340 „	**0,75** „	„	

Eine Blutuntersuchung am 23. II. 05 bot fast das gleiche Bild wie anfangs, nur die Zeichen der Biermerschen Anämie noch ausgesprochener; Erythrocyten-Zahl 1 680 000.

Der Zustand des Patienten verschlechterte sich in der Folgezeit erheblich. In der Krankengeschichte finde ich notiert: Fußödem, zeitweiliges Nasenbluten, zuweilen Erbrechen, große Blässe der Schleimhäute, Befinden schlecht usw. Blutuntersuchungen finde ich leider nicht mehr verzeichnet.

Der Harn ergab

am	6./4. 05	in 1600 ccm	**6,17 mg Fe**	}	locker
„	10./4. 05	„ 1200 „	**6,82** „ „	}	gebunden.
„	19./4. 05	„ 1350 „	**7,44** „ „	}	

Am 19. IV. verlangt Patient, der sich seines schlechten Zustandes bewußt war, nach Hause entlassen zu werden und entzog sich so leider der weiteren Beobachtung. Vermutlich ist er sehr bald gestorben; wenigstens hatte Prof. Kobert aus dem Harnbefunde schon am 6. IV. die Prognosis pessima gestellt.

4. A. W., Schuster, 49 J. Aufgenommen am 2. V. Schleimhäute sehr blaß, Zahnsaum kaum vorhanden. Blutbefund am 4. V. 05:

Erythrocyten 1500000, Hämoglobin: 40%. Im frischen Präparat: geringe Poikilocytose; im gefärbten Präparat: Megaloblasten. Klinische Diagnose: Anaemia gravis progressiva (Biermer).

Der Harn zeigte

am	8./5. 05	in 1240 ccm	**1,16 mg Fe**	}	locker
„	13./5. 05	„ 820 „	**1,33** „ „	}	gebunden.

Am 13. V. wurde auch dieser Patient leider „auf Wunsch entlassen".

Es sei bemerkt, daß alle 3 Patienten das gemeinsam hatten, daß ihr Harn beim Versetzen mit Schwefelammonium entweder gleich oder bei längerem Stehen auf dem Wasserbad nicht wie gewöhnlich einen weiß- oder grau-gelben, sondern einen dunkelgrauen bis grau-schwarzen Niederschlag gab, entsprechend der bedeutenderen Fe-Menge.

Wir beobachten hier also die merkwürdige Tatsache, daß im Harn von an schwerer Anämie leidenden Patienten 2 Portionen von Eisen vorhanden sind, von denen die eine festgebundene, die ich nicht bestimmt habe, in jedem Harn vorkommt, die andere hingegen, die so locker gebunden ist, daß sie mit Schwefelammon ausgefällt werden kann,

kommt im normalen Harn des Menschen so gut wie gar nicht vor, ist aber bei einer so schweren Blutkrankheit, wie dies die Biermersche Anämie ist, anscheinend eine recht beträchtliche.

Der Schluß also, daß, wenn sich im Menschenharn durch 24stündiges Erhitzen mit $(NH_4)_2S$ bestimmbare Mengen von Eisen nachweisen lassen, dies auf einen Zustand des betreffenden Körpers hinweist, bei dem durch den Zerfall irgend welcher Fe-haltiger Gewebe, vornehmlich aber von roten Blutkörperchen das Eisen in einer anderen als der normalen Bindung durch den Harn ausgeschieden wird, dieser Schluß dürfte wohl eine gewisse Berechtigung und große klinische Bedeutung haben.

Über den großen Blutzerfall und das dadurch bedingte Freiwerden von Eisen schreibt z. B. Laache im „Handbuch d. praktischen Medizin", herausgegeben von W. Ebstein (2. Auflage Stuttgart 1905), in dem Kapitel über „Krankheiten des Blutes" S. 822: „Daß bei dem Leiden eine vermehrte Destruktion der roten Blutkörperchen bei gleichzeitiger ungenügender Neubildung derselben vorhanden ist, daran kann namentlich mit Hinblick auf die Eisenablagerungen wohl kaum gezweifelt werden; — — — — ersterer Autor (W. Hunter) nimmt an, daß ein Zerfall der roten Blutkörperchen im Wurzelgebiet der Pfortader stattfindet, weil die Eisenablagerungen, welche von den Blutkörperchen stammen, sich ganz vorzugsweise in der Leber vorfinden".

Über die Größe dieses Blutzerfalls könnten wir uns an der Hand der folgenden Überlegung etwa eine Vorstellung verschaffen:

Wenn im Harn 6,8 mg Fe locker gebunden ausgeschieden werden, wie dies bei dem Patienten 3 der Fall war, so ist die Gesamtmenge des Harneisens natürlich noch größer. Falls man nun annehmen darf, daß in pathologischen Fällen gerade so wie beim normalen

Menschen die Fe-Ausfuhr durch die Darmschleimhaut der durch die Niere parallel geht und eine rund 10 mal größere ist (nach Kobert und Koch) als durch den Harn, so muß man die Gesamtmenge der Fe-Ausscheidung unseres Patienten auf mindestens 74,8 mg täglich schätzen. Nun sind nach Franz Erben (Über die chem. Zusammensetzung des Blutes etc. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 26, 1905, p. 313) in 1000 g normalem Menschenblut 0,68—0,78 Fe_2O_3, d. h. im Mittel 258 mg Fe enthalten. 1 mg Fe entspricht also $\frac{1000}{258}$ g Blut. Nach dieser Rechnung würden in unserem Falle den täglich ausgeschiedenen 74,8 mg Fe 289 g Blut entsprechen, d. h. es würden etwa 289 g Blut pro die zersetzt. Nach einer anderen älteren Rechnung, nach der 100 g Hämoglobin 336 mg Fe enthalten, würden unsere 74,8 mg Fe einer Menge von 22 g Hb entsprechen, und da Menschenblut 12—15 % Hb enthält, kämen wir auf 264—330 g täglicher Blutzerstörung. Beide Berechnungen bestätigen die Vorstellung, daß bei der perniciösen Anämie alltäglich eine erhebliche Blutzerstörung vor sich geht. In der Literatur ist bisher wohl der Gedanke, daß die im Menschenharn auf diese Weise bequem nachzuweisende, locker gebundene Eisenmenge auf einen mehr oder weniger großen Blutzerfall im Körper schließen läßt, meines Wissens noch nicht erörtert worden. Eingehendere und zahlreichere Versuche an einem großen Krankenmaterial, zu denen ich auffordere, müßten vorerst einmal die Richtigkeit unserer Vermutung bestätigen. Die Bedeutung des auf diesem doch sicherlich jedem klinischen Laboratorium möglichen Wege nachzuweisenden Harneisens für die pathologischen Vorgänge im Blute dürfte doch wohl gerade für die Klinik eine größere sein, als man bisher annimmt, zumal wenn sich auf diese Weise sichere Anhaltspunkte für die Prognose und die Beurteilung therapeutischer Erfolge bei

den betreffenden Krankheiten gewinnen lassen. Eine Vermehrung des Gesamteisens im Harn bei Krankheiten hat zuerst Damaskin unter Professor Kobert festgestellt. Sie ist viel mühsamer nachzuweisen.

5. Einige weitere Untersuchungen, die ich in dieser Richtung anstellte, beliefen sich auf ein 13jähriges junges Mädchen, das am 23. VII. 05 in die hiesige chirurgische Klinik wegen einer schweren Verbrennung eingeliefert wurde. Die Verbrennung war eine solche 2. Grades und belief sich auf den ganzen linken Arm bis zur Mitte des Unterarms, der linken seitlichen und Rückenfläche des Thorax bis zur Lendengegend. Der Zustand der ohnehin nicht gerade kräftigen Patientin war anfangs recht elend, sie fieberte die ersten Wochen stark, und die Heilung machte fast gar keine Fortschritte. Erst Ende August konnten die ersten Transplantationen an ihr vorgenommen werden; bis zu dieser Zeit belief sich leider wegen des Abschlusses meiner Arbeit nur meine Beobachtung. Im Harn des Mädchens fanden sich am 31. VII. 05 in 250 ccm 0,459 mg Fe. Dies dürfte aber kaum die 24stündige Menge des Eisens sein, da bei einem Stuhlgang des Kindes noch viel Harn verloren gegangen war. In der Folge wurde dies nach Möglichkeit vermieden — und es fanden sich

am	1./8. 05	in 350 ccm	**0,83 mg**	**Fe**	
„	2./8. 05	„ 650 „	**0,30**	„	„
„	3./8. 05	„ 650 „	**0,41**	„	„
„	4./8. 05	„ 800 „	**0,34**	„	„
„	7./8. 05	„ 380 „	**0,59**	„	„
„	15./8. 05	„ 875 „	**0,35**	„	„
„	1./9. 05	„ 830 „	**0,34**	„	„

locker gebunden.

Die aus diesen Zahlen möglicher Weise zu ziehende Folgerung, daß auch sie uns an einen stärkeren Blutzerfall denken lassen müssen, ist bei einer Verbrennung doch gewiß nicht von der Hand zu weisen.

Bei 2 anderen Fällen, die Herr Privatdozent Dr. Brüning in Beobachtung hatte und deren 24stündig gesammelte Harnmenge er mir zur Verfügung zu stellen die Freundlichkeit hatte, handelte es sich um Myxödem bei einem kleinen Knaben und um einen leichten Fall von Chorea minor bei einem 4jährigen Kind.

6. Der Harn des an Myxödem leidenden Patienten zeigte

am 10./7. 05 in 450 ccm **0,43 mg Fe** } locker
„ 18./7. 05 „ 400 „ **0,33 „** „ } gebunden.

Leider verreisten die Eltern des Kindes, so daß mir weitere Untersuchungen nicht möglich waren, ich auch die so interessante Frage der nunmehrigen Einwirkung der Thyreoidtherapie auf diese Eisenzahlen nicht mehr entscheiden konnte. Immerhin genügen meine zwei Analysen, um eine Eisenvermehrung im Harn bei Myxödem wahrscheinlich erscheinen zu lassen.

7. Das an einer leichten Chorea minor leidende Kind zeigte in 650 ccm 24stündigen Harnes **0,32 mg Fe** locker gebunden; das Kind bot aber außer der „Chorea“ einen sehr anämischen Anblick, hatte überhaupt einige Zeichen der „Skrofulose“.

Bislang war von einem „Blutzerfall“ bei Myxödem oder Chorea in der Literatur wohl nichts zu finden; doch sind uns diese Krankheitsbilder überhaupt nach der chemischen Seite hin noch so dunkel, daß man darüber noch nichts sagen kann.

8. Im Harn einer an Diabetes leidenden älteren Frau, deren Harn aber nur Traubenzucker, kein Aceton und keine Säuren enthielt, fanden sich von mit Schwefelammon nachweisbarem Eisen keine größeren Spuren als im normalen Harn, und ebenso fand sich in dem Harn eines an Coxitis tuberculosa leidenden 17jährigen jungen Mannes, dem das Hüftgelenk reseziert war und der nun an einer schweren sekundären Eiterung dieses Gelenks und einer metastatischen Eiterung des Knie-

gelenks litt, kein Eisen. Daß es Diabetesformen mit Eisenvermehrung im Harn gibt (Säurediabetes, Bronzediabetes), ist unzweifelhaft. Die ersten Angaben darüber machte Damaskin.

D. Einiges über die Aufschliessung des festgebundenen Harneisens.

Nachdem mir die Methode des 24stündigen Erhitzens mit Schwefelammonium nicht das ursprünglich erwünschte Resultat gegeben hatte, nämlich auch das fest gebundene Eisen des Harnes auf eine möglichst einfache Weise quantitativ nachzuweisen, sondern mich zu der schon von Damaskin ausgesprochenen Erkenntnis geführt hatte, daß das Eisen in einer nur äußerst schwer zerstörbaren Bindung im Harn vorhanden sein müsse, mußte es mein weiteres Ziel sein, zu versuchen, ob sich nicht diese Verbindung doch durch starke chemische Agenzien zerstören lasse. Nach vielen von Neumanns Methode unabhängigen Versuchen glaube ich nun schließlich doch, dieses Ziel vielleicht erreicht zu haben, ihm jedenfalls nahe gerückt zu sein.

Als Agenzien, die solche stark zerstörenden Eigenschaften für chemische Verbindungen haben, gelten wohl in erster Linie die konzentrierten anorganischen Säuren; ein längeres Erhitzen mit solchen Säuren ist vielleicht, selbst wenn sie nicht konzentriert sind, imstande, auch schon sehr feste organische Bindungen zu zerstören. Bei den Versuchen, die ich in dieser Richtung anstellte, variierte ich immer nur den ersten Teil meiner Versuchsanordnung, d. h. die Art der Behandlung der 24stündigen Harnmenge bis zum erstmaligen Filtrieren. So versetzte ich z. B. den Harn anstatt gleich mit Schwefelammonium zuerst mit eisenfreier starker Salpetersäure, erhitzte ihn damit 24 Stunden auf dem Wasserbad, neutralisierte dann mit Ammoniak und erhitzte nun erst mehrere Stunden mit Schwefelammon. (fast immer 24 Stunden, was aber bei diesen Versuchen keineswegs nötig ist, da das Schwefelammonium jetzt ja

nur die Aufgabe hat, das etwaige frei gemachte Eisen mit nieder zu reißen) und filtrierte dann die Gesamtmenge; die weitere Verarbeitung war dann genau dieselbe wie bei den früheren Versuchen. Als sehr empfehlenswert hat es sich mir, wie voraus zu sehen war, bewährt, die gesamte Harnmenge zuert einmal auf ein geringeres Volumen (ca. 100 ccm) einzudampfen; arbeitet man nämlich mit der ganzen 24stündigen Flüssigkeitsmenge, so gebraucht man eine sehr große Menge von zerstörender Säure und namentlich später ganz ungeheure Mengen von Ammoniak zur Neutralisation dieser konzentrierten anorganischen Säuren. Ich habe mir daher das „Eindampfen" des Harns bei diesen Versuchen zur Regel gemacht, zumal es nicht weiter umständlich ist, nur etwas längere Zeit erfordert.

Außerdem möchte ich Anfängern gleich vor einem Fehler warnen, der bei diesen Versuchen allenfalls begangen wird: Beim Neutralisieren des mit einer starken Säure gekochten Harnes in einem Ballon muß der Ammoniakzusatz fortgesetzt werden, bis die alkalische Reaktion an der Flüssigkeit selbst merkbar ist; man lasse sich ja nicht durch die an einem in den Kolben eingetauchten Glasstabe haftenden Ammoniakdämpfe, welche über der Flüssigkeit schweben, täuschen.

Meine Vorversuche in diesem Punkte beliefen sich nun darauf, den Harn mit verschiedenen anorganischen Säuren oder auch Gemischen von solchen, meist unter Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd in einem Glaskolben 24 Stunden auf dem Wasserbad zu erhitzen und dann auf die oben beschriebene Weise der Weiterverarbeitung nachzusehen, ob es mir auf diesem Wege gelungen war, eine meßbare Menge von Eisen aufzuschließen. Ich fand nun, daß, wenn man die 24stündige Harnmenge pro Liter Flüssigkeit mit 25 ccm Salpetersäure, mit 25 ccm Salpetersäure und Chlorsäure $\overline{aa}$, mit 25 ccm Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd $\overline{aa}$ ver-

setzte, sich ein Teil des Eisens aufschließen ließ, dagegen erhielt ich bei Zusatz von 25 ccm Schwefelsäure und Wasserstoffsuperoxyd $\overline{aa}$ nur Spuren von aufgeschlossenem Eisen.

Besonders die Versuche mit Zusatz von Salpetersäure und Wasserstoffsuperoxyd schienen mir einer weiteren Ausarbeitung wert zu sein. Ich variierte die Anzahl der zugesetzten ccm bis zu 50 pro Liter, dabei bald mit Wasserstoffsuperoxyd $\overline{aa}$, bald die doppelte Menge Salpetersäure, bald die doppelte Menge H_2O_2; die Werte, die ich auf diese Weise erhielt, beliefen sich jedoch meist nur auf 0,312 mg — 0,47 mg — 0,65 mg Eisen in der 24stündigen Harnmenge; nur einmal erhielt ich einen Wert von 0,9 mg Eisen. Überaus störend bei diesen Versuchen mußte ich es empfinden, daß sich beim Erhitzen des Harnes auf dem Wasserbad ein dicker humusartiger Niederschlag bildete, der auch nach dem späteren Schwefelammoniumzusatz seine Farbe nicht ändert, sondern nur vermehrt wird und sich durch die ganze spätere Verarbeitung, da er fast ganz unlöslich ist, mit hinzieht; in diesen humusartigen Massen scheint nun das Eisen enthalten zu sein, denn so viel ich auch das letzte Filter, der diesen Niederschlag enthielt, waschen mochte, es war mir kaum möglich, jede Spur des Eisens zu entfernen, die durchlaufenden Tropfen gaben fast immer noch eine Rotfärbung mit Rhodan.

Da wurde ich von Professor Kobert auf eine Notiz in der „Apothekerzeitung“ aufmerksam gemacht, die ein Referat über eine Arbeit von Denigès bringt, der in dem Répertoire de Pharm. 1905, S. 196 „Über Zerstörung der organischen Substanz mittels Salpetersäure, Kaliumpermanganat und Schwefelsäure“ schreibt. Ich lasse das Referat hier im Auszuge folgen; das Original war mir hier nicht zugänglich:

„In einer Porzellanschale von n Liter Inhalt bringt man $n \times 100{,}0$ g des zu untersuchenden zerkleinerten

Materials, fügt $n \times 80$ ccm reiner Salpetersäure vom spez. Gew. 1,39—1,40 und n ccm einer 1% Kaliumpermanganat-Lösung hinzu. Nun erwärmt man die Schale langsam auf einem Drahtnetz von 2—3 mm Maschenweite, aus dem in der Mitte ein Loch von 4—5 ccm Durchmesser ausgeschnitten ist. Je nach der Art des Untersuchungsmaterials ist die Zerstörung nach 15—30 Minuten vollendet. Ist dieser Punkt erreicht, so setzt man $n \times 80$ ccm Wasser hinzu, läßt etwa 10 Minuten ruhig kochen, entfernt dann die Flamme und läßt erkalten. Sobald die Fettmasse fest geworden ist, gießt man die Flüssigkeit durch ein Bäuschchen Glaswolle in eine Schale von n Liter Inhalt ab, die zurückbleibende Fettmasse übergießt man mit $n \times 40$ ccm siedendem Wasser, läßt erkalten, filtriert das Wasser durch die Glaswolle zu der übrigen Flüssigkeit, wiederholt dieselbe Operation 2 mal mit je $n \times 20$ ccm kalten Wassers, versetzt die vereinigten Flüssigkeiten mit $n \times 4$ ccm reiner H_2SO_4 und dampft dieselben auf $n \times 100$ ccm ein, nachdem man über die Schale einen Trichter gestülpt hat, dessen Rohr nahe am Halse abgesprengt ist. 1 ccm der so zur weiteren Untersuchung vorbereiteten Flüssigkeit entspricht 1,0 g der ursprünglichen Substanz".

Von dieser Methode machte ich nun in folgender Weise Gebrauch: ich dampfte zuerst die 24stündige Harnmenge auf ein möglichst kleines Volumen ein, fügte dann 100 ccm Fe- freier konzentr. Salpetersäure vom spezif. Gewicht 1,406 und 50 ccm einer 8% Kaliumpermanganat-Lösung hinzu, kochte in einem Glaskolben über einer offenen Flamme auf dem Asbestteller eine oder auch mehrere Stunden.

Als Grenze für die Dauer des Kochens schien mir dabei schließlich der Zeitpunkt gelten zu können, an dem die durch den Salpetersäure-Zusatz tief braune bis schwarze Farbe des Harnes in eine völlig durchsichtige ganz hellgelb- bis weißliche übergegangen war. Diese

Zerstörung des Harnfarbstoffs war meist nach einer halben Stunde Kochens erreicht, — meist wartete ich allerdings noch etwas länger, um nach Möglichkeit die große Menge Salpetersäure noch etwas zu verringern. Dann wurde mit Ammoniak neutralisiert (und zwar gebrauchte ich dazu meist 150—200 ccm Liqu. Ammon. caust., welcher 3mal so stark war, als der offizinelle), mit 50 ccm Schwefelammon versetzt und einige Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, bis sich der dicke braungelbe Niederschlag gut abgesetzt hatte, die Flüssigkeit hatte dann eine dunkel braun-rote Farbe angenommen. In der Tat erfolgt dabei eine teilweise Aufschließung des Harneisens. Ich habe aber trotzdem für die Folgezeit für die weitere Verarbeitung meiner Harne vom Permanganat wieder abgesehen und es durch Wasserstoffsuperoxyd ersetzt. Ich erhielt dabei, abgesehen von einigen nicht exakt genug ausgefallenen Vorversuchen in der ersten Zeit, bei meinem eigenen Harn folgende Werte:

in	1450	ccm	Harn	am	24. 7. 05	sind	0,75	mg Fe
„	650	„	„	„	11. 8. 05	„	0,84	„ „
„	800	„	„	„	15. 8. 05	„	0,51	„ „
„	850	„	„	„	16. 8. 05	„	0,86	„ „
„	720	„	„	„	17. 8. 05	„	0,80	„ „
„	810	„	„	„	18. 8. 05	„	0,60	„ „
„	950	„	„	„	21. 8. 05	„	0,57	„ „

Diese Harnportionen waren also nicht wie früher mit Kaliumpermanganat, sondern mit Wasserstoffsuperoxyd und Salpetersäure $\overline{aa}$ 100 ccm versetzt worden; auch auf diese Weise läßt sich also das Harneisen teilweise aufschließen, was für eine etwaige quantitative Bestimmung des Eisens mittelst der Titration-Methode mit Jodkalium von Wichtigkeit sein dürfte; bei dieser würde ja ein vorheriger Zusatz von Kaliumpermanganat sehr stören.

Um diese Zeit wurde auch in Nr. 44 der „Apotheker-

Zeitung“ von 1905 wieder ein Referat über eine Mitteilung von Denigès im Bull. Soc. de Pharm. de Bordeaux nach Répert. de Pharm. 1905, S. 198 veröffentlicht „Über die Zerstörung der organischen Substanz mittels Salpetersäure, Kaliumpermanganat und Schwefelsäure“, in der Denigès darauf hinweist, daß man außer der früher von ihm schon geforderten Salpetersäure und Kalium permanganicum auch noch eine bestimmte Anzahl ccm reiner Schwefelsäure zusetzen solle und zwar „müssen zur völligen Zerstörung von Knochen, Epidermisgebilden u. a. auf je 10 g Substanz mindestens 25 ccm Schwefelsäure zur Anwendung kommen; 400 ccm Milch erfordern indessen nur 60 ccm Schwefelsäure“.

Ich modifizierte nun meine obigen Versuche so, daß ich zu dem eingedampften Harn 100 ccm reiner Salpetersäure und 50 ccm völlig Fe-freier verdünnter Schwefelsäure hinzusetzte (also gar kein Kal. permang. oder H_2O_2!). Die Zerstörung des Harnfarbstoffs war nach kaum 10 Minuten langem Kochen bereits beendet, ich kochte aber doch zur Sicherheit noch wenigstens $^1/_2$ bis 1 Stunde, und erhielt nun auf diese Weise z. B. in 1000 ccm Harn am 22. 8. 05 **1,03 mg Gesamteisen.**

Es war mir leider bei Abschluß meiner Arbeit, da ich die anzuwendende völlig Fe-freie Salpetersäure von der Fabrik nicht rechtzeitig genug bekam, nicht mehr möglich, noch weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen, was ich lebhaft bedauern muß, denn die ausgeführten Analysen sind leider nicht zahlreich genug, um ein abschließendes Urteil fällen zu können. Aus den von mir nach dieser Methode ausgeführten Versuchen, deren Einzelheiten ich hier übergehe, würde sich als Mittelzahl der Wert von **0,72 mg für den Gesamt-Eisengehalt meines 24stündigen Harnes ergeben,** der dem von Kumberg erhaltenen Werte sehr gut entspricht, was um so leichter verständlich ist, als unsere Ernährung sich sehr ähnelte.

Außerdem war es mir noch möglich, mit der oben erwähnten Salpetersäure-Wasserstoffsuperoxyd-Methode einen 24stündigen normalen Hundeharn zu analysieren, dessen durch Schwefelammon fällbaren Fe-Anteil ich oben schon besprochen habe, und bei dem ich in 1040 ccm **1,12 mg Gesamteisen** fand, eine Zahl, die den von Zickgraf[167]) an demselben Hunde mit einer ganz anderen Methode gefundenen Mittelwert fast genau entspricht.

Zickgraf[167]) hatte nämlich 1902 durch eine ganz neue Methode der Eisenbestimmung im Harn (Fällung mit Eiweiß-Lösung, und Veraschen des Niederschlags; das Übrige dann ähnlich wie früher) als Mittelwert für die Fe-Menge im 24stündigen Hundeharn 1,08 mg Fe gefunden.

Die Möglichkeit einer völligen Aufschließung des Harneisens wird also durch die oben erwähnte Methode als wahrscheinlich hingestellt.

Ergebnisse:

1. Die zeitweise behauptete Nichtresorbierbarkeit der anorganischen Eisenverbindungen muß heute als widerlegt bezeichnet werden. Die Resorption des Eisens vom Magendarmkanal aus kann vor sich gehen, gleichgültig ob metallisches Eisen, anorganische Salze desselben, Salze organischer Säuren oder sonstige organische Fe-Verbindungen gereicht werden.

Hinsichtlich der Resorption teilen wir die Eisenpräparate am besten in 2 große Gruppen: das Hämoglobin und seine Derivate bilden die eine, alle übrigen Eisenpräparate bilden die andere Gruppe.

Die Hämoglobinpräparate werden zunächst durch die Verdauungsfermente bis zum Hämatin zerlegt, sofern sie nicht schon Hämatin sind; dann geht ein Teil des Hämatin mit dem Kot aus dem Körper; ein anderer Teil

wird zu Hämochromogen reduziert und als solches resorbiert, natürlich nicht bei allen Präparaten gleich gut. Eine Beschränkung auf bestimmte Darmabschnitte gibt es für diese Resorption wahrscheinlich nicht.

Das ganze große Heer der übrigen Eisenpräparate (z. B. die alten offizinellen Fe-Mittel, und die „modernen", wie Carniferrin, Ferratin, Ferrosomatose usw.) werden vornehmlich im Duodenum und seiner Nachbarschaft resorbiert; diese Resorption scheint entweder in löslicher Form zu erfolgen, oder die Substanzen werden in feinste Körnchen zerteilt, welche von den Leukocyten aufgenommen werden.

2. Die Ausscheidungswege des Eisens sind Kot, Harn und Galle. Durch die Galle geht normaler Weise täglich beim normalen Menschen etwa 1 mg Fe, durch den Harn etwa ebenso viel, alles übrige geht durch den Kot, in dem wir unresorbiert gebliebenes und durch den Darm ausgeschiedenes Eisen zu unterscheiden haben. Letzteres inkl. des Galleneisens beträgt die 7—10 fache Menge von dem durch den Harn ausgeschiedenen Eisen. Bei Mensch und Hund scheidet sicher der ganze Dickdarm Eisen aus, vielleicht auch der Blinddarm, bei Pflanzenfressern wohl hauptsächlich der auf das Coecum folgende Teil des Colon, ferner Coecum und Processus vermiformis.

3. Vom Harneisen der Säugetiere haben wir 2 Portionen zu unterscheiden: die eine zeigt das Eisen in locker gebundener Form, in welcher es durch längeres Erhitzen mit $(NH_4)_2S$ ausfällbar ist; diese Portion ist beim normalen Menschen so gut wie gar nicht vorhanden, bei Hund, Kaninchen und Ziege dagegen doch, und zwar ist sie bei Pflanzenfressern größer als bei Fleischfressern. In Krankheitsfällen kann diese Portion auch beim Menschen vorhanden sein und scheint dann ein Zeichen starken Blutzerfalls zu bilden. Bei der perniciösen Anämie kann diese

Portion, d. h. die Menge des locker gebundenen Harneisens sogar viel größer werden, als die Menge des gesamten Eisens im normalen Harn.

4. Die fest gebundene Portion des Eisens läßt sich durch verschiedene Methoden exakt bestimmen, z. B. durch die von Hamburger, Damaskin, Hoffmann, Neumann und durch die von mir (z. T. nach Denigès) angegebene. Für klinische Zwecke dürften bislang nur die beiden letzteren in Frage kommen.

5. Carniferrin und Ferratin machten bei meinen Tieren bei subkutaner Einverleibung sowohl lokale als allgemeine Erscheinungen störender Natur im Gegensatz zu dem alten von Dr. Hornemann in Halle angegebenen, überall offizinellen Ferrum oxydatum saccharatum, welches ohne Gefahr auch dem Menschen subkutan eingespritzt werden kann.

6. Chinosol und Gallussäure kommen als Fe-Reagenzien bei der kolorimetrischen und mikrochemischen Methode des Fe-Nachweises nicht in Betracht, sind aber sonst sehr scharfe Reagenzien auf Eisenoxydsalze.

7. Bei dem mikrochemischen Nachweis des Eisens mit der Berlinerblau- oder Turnbullblau-Reaktion muß vor einer Pseudo-Reaktion gewarnt werden, die auf einer Abspaltung von Fe aus den Reagenzien bei Gegenwart von Kalk beruht und große Irrtümer veranlassen kann, da sie ebenfalls zur Bildung eines blauen Niederschlags führt.

Literatur-Verzeichnis.

Die Arbeiten sind chronologisch geordnet. Soweit mir die ältere Literatur nicht zugänglich war, habe ich mich an Hall, Jaquet und Tartakowsky gehalten; dieser Autor bietet auch eine sorgfältige Kritik der bisher erschienenen Arbeiten.

1800. 1) Meyer, Der Übergang des Eisens in die Milchgefäße. Reils Archiv für Physiologie 1800, Bd. **4**, S. 508.

1820. 2) Tiedemann und Gmelin, Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen und Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1820.

1821. 3) Wurzer und Wetzlar, Eisen in Sedimenten des Menschenharns. Schweiger's Journal f. Chem. u. Phys., Bd. **32**, S. 470.

1824. 4) Wöhler, Übergang von Materien in den Harn. Tiedemann's Zeitschrift für Physiologie 1824, Bd. **1**.

1840. 5) Berzelius, Analyse des Harns, Tierchemie, Bd. **9**.

1841. 6) Becquerel, Séméiotique des urines., Paris Masson & Comp. edit. 1841.

7) Donné, Comptes rendus, Bd. **12**, 954, 1841.

1842. 8) Simon, in Medizinische Chemie, Bd. **2**, S. 346, 1842.

1843. 9) Herberger, in Büchner's Repert. d. ges. Physiol. Bd. **29**, 236, 1843.

1847. 10) Heller, Untersuchungen der Faeces nach dem innerlichen Gebrauch der Eisensalze. Archiv f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskop., Jahrgang **4**.

11) Plouviez, Einfluß des Na Cl auf die Blutkonstitution. Ibid., Jahrgang **4**.

1849. 12) Verdeil, Untersuchung der Blutasche verschiedener Tiere. Liebig's Annalen, Bd. **69**, S. 89.

13) Fleitmann in Poggendorff's Annalen, Bd. **76**, S. 376.

1850. 14) Aug. Mayer, De ratione qua ferrum mutatur in corpore. Inaug.-Dissert. Dorpat 1850.

1851. 15) Vio, Disquisitiones de remediis roborantibus. Inaug.-Dissert. Dorpat 1851.
16) Hannon in Presse médicale, 1851 (cit. nach Woltering).
1852. 17) Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau, Leipzig 1852.
18) Joh. Jhering, Untersuchung menschlicher Faeces. Inaug.-Abh., Giessen 1852 (cit. nach Hamburger).
19) F. C. Donders, De voedingsbeginselen. Grondslagen eener algemeene voe dingseer Tiel 1852 (cit. nach Woltering).
1853. 20) C. G. Lehmann, Lehrbuch d. physiol. Chemie. Leipzig, Engelmann, Bd. **2**, 1853.
1854. 21) Kletzinsky, Ein kritischer Beitrag zur Chemiatrie des Eisens. Zeitschrift d. k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien 1854, X. Jahrg., Bd. **2**.
1855. 22) Harley, Verhandl. der physik. mediz. Ges. in Würzburg, Bd. **5**, 1855.
23) Viale und Lantini, Union médicale, Bd. **9**, S. 186, 1855.
1856. 24) A. Kölliker und H. Müller, Untersuchungen über die Resorption von Eisensalzen. Verhandlg. der physikal.-medizin. Ges. in Würzburg, Bd. **6**, S. 516, 1856.
25) Schroff, Lehrbuch d. Pharmakologie, Wien 1856.
1863. 26) Parisot, Gazette des hôpitaux. 1863.
1864. 27) Bergeron et Lamattre. De l'élimination des médicaments par la sueur et de quelques-unes de ses altérations pathologiques. Archives générales de Médicine, 1864, p. 173.
1866. 28) Laschkewitsch, Vergl. Untersuchungen über d. Wirkung der Mangan- und Eisensalze. Zentralbl. f. medizin. Wissenschaft, 1866, S. 369.
1867. 29) Perls, Nachweis von Eisenoxyd in verschiedenen Pigmenten. Virchow's Archiv, Bd. **39** p. 42, 1867.
30) Sabelin und Wassilewsky, Der Einfluß des Kochsalzes auf die Assimilation des metallischen Eisens. Mediziniski Wjestuk 1867, No. 36 (russisch).
31) Boussingault, Compt. rend., **64**, 1353, 1867.
1868. 32) Woronichin, Über den Einfluß des Na Cl und KCl auf die Assimilation und auf die Auschdg. des Eisens aus dem Organismus. Zeitschrift d. k. k. Gesellsch. der Ärzte in Wien 1868, Bd. **15**.
33) H. Quincke, Über die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Schleimhaut. Festschrift zu Bern 1868.
1872. 34) Schlemmer's Analysen von Maly mitget., Annalen der Chemie u. Pharmac., Bd. **163**, S. 92, 1872.

1874. 35) Magnier, Berichte der deutsch. chem. Ges. zu Berlin, Bd. **7**, 1796, 1874.

36) E. Wild, Über die Resorption und Sekretion der Nahrungsbestandteile im Verdauungskanale des Schafes. Journ. f. Landwirtschaft, 1874, Bd. **22**, S. 153.

37) Dietl und Heidler, Zur Frage über die Resorption von Eisenverbindungen. Prager Vierteljahrschrift, 1874, S. 12.

1876. 38) Hamburger, Über die Resorption von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut. Vierteljahrsschrift f. d. prakt. Heilk. Jahrgang 33, Bd. **2**, 1876.

1877. 39) Scherpf, Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus. Würzburg 1877.

1878. 40) Scherpf, Über die Resorption und Assimilation des Eisens. Inaug.-Dissert., Würzburg 1878.

41) Rosenthal, Wiener medizin. Presse, **19**, S. 405, 1878.

42) E. W. Hamburger, I, Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. **2**, S. 191, 1878.

1880. 43) Ders., II. Ibid. Bd. **4**, S. 248, 1880.

1881. 44) Luton, Etudes de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.

44a) Kunkel, Über das Vorkommen von Eisen im Harn. Würzburger Sitzungs-Ber. d. phys.-med. Ges. 1881.

45) H. Meyer und Williams, Über akute Eisenwirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **13**. 1881.

1882. 46) C. F. Müller, Über d. Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Dissert., Erlangen 1882 (cit. nach Woltering).

47) Hösslin, Über Ernährungsstörungen in Folge Eisenmangels in der Nahrung. Zeitschr f. Biologie, 1882, Bd. **18**.

1883. 48) L. Glaevecke, Über die Ausscheidung und Verteilung des Eisens im tierischen Organismus nach Einspritzung von Eisen-Salzen. Inaug.-Dissert. Kiel, 1883 (cit. nach Maly's Jahresber. Jg. **13**.

49) Ders., Über subkutane Eiseninjektionen. Archiv für exper. Path. u. Pharm., Bd. **17**, 1883, S. 466.

50) Kobert, Über die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans und Eisens. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. **16**, 1883, S. 361.

51) Harnack, Lehrbuch d. Arzneimittellehre, Hamburg 1883.

52) A. Dues, Allgem. medizin. Centralzeitung, 1883.

1884. 53) Andrea Alfonso Vachetta, Annali universali di med. Gennajo 1884, p. 1; Virch.-Hirsch Jahresbericht für 1884, Bd. **I**, p. 365.

54) Bunge, Über die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. **9**, 1884, S. 49.

55) Zuelzer, Untersuchungen über d. Semiologie des Harns S. 14, Berlin, 1884.

56) Josef Cahn, Über die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1884, Bd. **18**, S. 129.

1885. 57) Rossbach und Nothnagel, Handbuch der Parmakologie. Russisch (cit. nach Samojloff), 1885.

58) Podwyssotski, Pharmakologie d. Eisens. Wratsch Nr. 18, 19 u. 20, 1885.

1886. 59) Zaleski, Studien über die Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **10**, 1886, S. 456.

60) Steinfeld, Über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuts. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. **20**, 1886, S. 40.

60a) P. Giacosa, Über einen neuen normalen Harnfarbstoff und über die Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Maly's Jahresber., Bd. **16**, 1886 p. 213.

1887. 61) St. Szez. v. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Tierkörper und zur Frage über die Mengen dieses Metalls bei hungernden Tieren. Przeglad lekarski 1887. Jubiläums-Nummer u. Nr. 3 u. 5. (cit. nach Maly's Ibt. **17**, 1887.)

62) Walter, Zur Frage der Assimilation von Eisen-Präparaten durch gesunde Menschen, Wratsch Nr. 46 St. Petersburg 1887.

63) J. C. Jakobj, Über die Eisen-Ausscheidung aus dem Tierkörper nach subkutaner und intravenöser Injektion. Inaug.-Dissert. Strassburg 1887.

1889. 64) Ivo Novi, „il ferro nella bile". Accad. delle scienze. Bologne, Bd. **9**, 1889 (nach Woltering).

65) Bunge, Über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1899, Bd. **13**.

66) Wilhelmi, Centralblatt f. klin. Medizin 1889.

1890. 67) F. Coppola, Über den physiologischen und therapeutischen Wert des anorganischen Eisens. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei 1890, Bd. **6**, I. Sem., pag. 362 (cit. nach Maly's Jbt.)

68) Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. **15**, S. 93.

69) Gottlieb, Beiträge zur Kenntnis der Eisen-Ausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. **26**, 1890, S. 139.
70) J. Gherardini, Bollet. delle scienze med. 1890.
71) P. Castellino, Rivista clinica, Bd. **29**, 1890 (beide Arbeiten nach Dorpater Arbeiten, Bd. **7**, S. 125 u. 126).
72) Wilhelmi, Bleichsucht und Aderlaß. Güstrow 1890.
73) Scholz, Die Behandlung der Bleichsucht mit Schwitzbädern und Aderlässen, Leipzig 1890.
74) R. Schneider, Verbreitung und Bedeutung des Eisens im animalischen Organismus. Archiv f. Anat. u. Phys., physiol. Abt. 1890, p. 173.
75) St. Szez. v. Zaleski, Die Vereinfachung von makro- u. mikrochem. Eisenreaktionen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1890, Bd. **14**.
1891. 76) R. Kobert, „Über den jetzigen Stand der Eisenfrage". St. Petersburger med. Wochenschrift 1891, Nr. 9.
77) Ders., „Über resorbierbare Eisenpräparate". Ibid. Nr. 49.
78) C. Jakobj, Über d. Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1891, Bd. **28**.
79) Gottlieb, Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. **15**, S. 371, 1891.
80) N. Damaskin, Zur Bestimmung d. Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes.
81) J. Kumberg, Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus.
82) Chr. Busch, Über die Resorbierbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen.
83) E. Stender, Mikroskopische Untersuchungen über die Verteilung des in großen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus.
84) R. Kobert, Schlußbetrachtungen zu den vorstehenden 4 Arbeiten über Eisen. Alles in: Arbeiten des pharmakolog. Institutes zu Dorpat, Bd. **7**, 1891.
85) A. Dastre, De l'élimination du fer par la bile. Archiv de phys. norm. et pathol., Bd. **3**, Nr. 1, 1891 (Serie 5).
86) Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflügers Archiv 1891, Bd. **50**, S. 1.
87) Samojloff, Über das Schicksal des Eisens im tierischen Organismus. Diss. 1891. Abgedruckt in Dorpater Arbeiten, Bd. **2**, 1893.
88) Macfadyen, Nencki u. Sieber. Untersuchungen über d. chemischen Vorgänge im menschl. Dünndarm. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. **28**, 1891, S. 321.

1892. 89) Marfori, Über die künstliche Darstellung einer resorbierbaren Eisen-Albuminat-Verbindung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. **29**, 1892.

90) R. Anselm, Über die Eisen-Ausscheidung durch die Galle. Dorpater Arbeiten, Bd. **8**, 1892.

91) Oddi und Monaco, Über den physiologischen und therapeutischen Wert des anorganischen Eisens. Zentralblatt f. klin. Mediz., 1892, Nr. 3.

92) P. Berry, Zur Frage der Eisenresorption. Inaug.-Diss. Zürich, 1892.

93) G. Bunge, Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1892, Bd. **16**, pag. 173.

94) Lépine, Semaine médicale, Bd. **12**, S. 29, 1892.

95) Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes d. normalen u. patholog. Menschenharns. Inaug.-Dissert. Dorpat, 1892.

1893. 96) Fritz Voit, Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm, München, 1893.

97) C. Th. Mörner, Zur Frage d. Wirkungsart der Eisenmittel. Zeitschr. f. physiol. Chemie, B. **18**, p. 13, 1893.

98) Bunge, Nachtrag zu „Weitere Untersuchungen" etc. Zeitschrift f. physiol. Chemie, 1893, Bd. **17**, pag. 63.

99) Derselbe. Über den Eisengehalt der Leber Ibid. Bd. **17**.

100) A. Samojloff, Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens des Eisens im tierischen Organismus. Dorpater Arbeiten, Bd. **9**, 1893.

101) A. Lipski, Über die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem tierischen Organismus. Ibid. Bd. **9**, 1893.

101a) Wilh. Autenrieth, Über gelbes Blutlaugensalz. Arch. der Pharmazie, Bd. **231**, 1893, p. 101.

1894. 102) R. Kobert, „Über das Eisen in diätetischer Hinsicht". Deutsch. medizin. Wochenschr., Bd. **20**, Nr. 28 und 29, 1894.

103) Kobert und Koch, Einiges über die Funktionen des menschlichen Dickdarms. Deutsch. medizin. Wochenschr., Nr. 47, 1894.

104) Filippo de Filippi, Experimental-Untersuchungen über das Ferratin von Marfori-Schmiedeberg. Jena, Gustav Fischer, 1894.

105) W. S. Hall, Über die Resorption d. Carniferrins. Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1894, Heft 5 u. 6.

106) Macallum, On absorption of the iron in the animal body. Journ. of Physiol., Bd. **16**, 1894.

107) Schmiedeberg, Über das Ferratin. Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. **33**, 1894.

108) Jaquet und Kundig, Über d. Wirkung d. Ferratins. Corr.-Blatt f. Schweizer Ärzte, 1894, Juni.
109) Hopkins, Guys Hospital Report, Bd. **1**, 1894, S. 371. (cit. nach Jolles.)
110) G. Colasanti und P. Jacoangeli, Riforma medica, Bd. **1**, 1894, pag. 39, nach Malys Jbt. Bd. **24**, 1894, S. 582.
1895. 111) Kunkel und Anselm, Blutbildung aus anorganischem Eisen. Pflügers Archiv, Bd. **61**, S. 595.
112) F. C. Woltering, Über die Resorbierbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. **21**, S. 186, 1895.
113) Fr. Vay, Über den Ferratin- u. Eisengehalt der Leber. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. **20**, S. 478.
114) M. Cloetta, Über die Resorption des Eisens in Form von Hämatin und Hämoglobin im Magen und Darmkanal. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. **37**, S. 69, 1895.
115) A. Stühlen, Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. **54**, S. 248, 1895.
116) H. Quincke, Über Eisentherapie. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge, Nr. 129, 1895 (9. Heft d. 5. Serie).
117) J. Tirmann, Über die Aufnahme des Eisens in den Organismus. Pharmaceut. Zeitschr. f. Rußland, 1895.
118) Lapicque, Elimination du fer par l'urine. Archives de physiol., Bd. **27**, 1895, S. 280.
119) Menge des im Urin enthaltenen Eisens. Compt. rend. de la soc. Biolog. **47**, 100 (nach Malys Jbt.).
1896. 120) W. S. Hall, Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1896, Heft 1 und 2.
121) H. Hochhaus u. H. Quincke, Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Archiv f. exper. Pathol. und Pharm., Bd. **37**, S. 159.
122) H. Quincke, Über direkte Fe-Reaktion in tierischen Geweben. Ibid. Bd. **37**, S. 183.
123) J. Gaule, Über den Modus der Resorption des Eisens u. d. Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Deutsch. med. Wochenschr., Bd. **22**, No. 19.
124) Der Nachweis des resorbierten Eisens in d. Lymphe d. Ductus thoracicus. Ibid., Bd. **32**, No. 24.
125) V. Cervello, Absorption du fer et ses transformations chimiques dans le tube digestif. Arch. ital. de Biol., Bd. **25**, S. 441.
126) Schubert, Die Blutentziehungskuren, Stuttgart 1896.

127) W. Schmelzer, Studie über den patholog.-anatom. Befund bei der Wismutvergiftung. Inaug.-Dissert. Dorpat 1896.

1897. 128) Gellhorn, Zur Frage der Eisentherapie. Therapeut. Monatshefte 1897, No. 5.

129) Macallum, A new method of distinguishing between organic and anorganic compounds of iron. Journ. of Physiol., Bd. **22** p. 92.

130) E. Häusermann, Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. **23**, H. 6.

131) Carl von Noorden, Die Bleichsucht, 1897, S. 153.

132) J. Gaule, Resorption von Eisen und Synthese von Hämoglobin. Zeitschr. f. Biologie, Bd. **35**, S. 377.

133) Eger, Über d. Regeneration d. Blutes usw. Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. **32**.

134) M. Cloetta, Über d. Resorption des Eisens im Darm u. seine Beziehung zur Blutbildung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. **38**, S. 161.

135) R. Stockman und E. D. W. Greig, in Journ. of physiol., Bd. **21**, S. 55 (cit. nach Hoffmann).

136) Jolles, Beiträge zur quantitativen Bestimmung des Eisens im Harn. Zeitschr. f. analyt. Chemie, **36**, S. 149.

1898. 137) W. P. Geisse, Versuche über neuere Eisenpräparate. Inaug.-Dissert. Bonn, gedruckt in Barmen 1898.

138) Joh. Tirmann, Über den Übergang des Eisens in die Milch. Görbersdorfer Veröffentlichungen, Bd. **2**, 1898. Stuttgart, Enke.

139. A. Hofmann, Über Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und tierischen Organismus. Virchows Archiv, Bd. **151**, S. 484.

139a) Schurig, Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. **41**, 1898, pag. 29.

140) Honigmann, Bemerkungen zur Frage über die Eisenresorption und Eisenausscheidung beim Menschen. Virchows Archiv, Bd. **152**, S. 191 und Archiv für Verdauungskrankheiten, Bd. **2**, S. 296.

141) G. Swirski, Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darmkanal des Meerschweinchens. Pflügers Archiv, Bd. **74**, S. 466.

142) C. Geuth, Über den Einfluß des Eisens auf die Verdauungsvorgänge. Sonderabdruck a. d. Jahresber. d. nassauischen Vereins f. Naturkunde. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1898.

143) F. Hari, Über Eisenresorption im Magen und Duodenum. Archiv f. Verdauungskrankheiten, Bd. **4**, S. 160.

144) Kurata Morishima, Über die Schicksale des Hämatin-Fe im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **41**, S. 291.

145) v. Starck, Die Resorbierbarkeit des Hämatins und die Bedeutung d. Hämoglobin-Präparate. Deutsch. med. Wochenschr., 1898, Nr. **51**, pag. 805.

1899. 146) Abderhalden, Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. Zeitschr. f. Biologie. Bd. **39**, S. 113.

147) Derselbe, Assimilation des Eisens. Ibid. S. 195.

148) Derselbe, Die Beziehungen des Eisens z. Blutbildung. Ibid. S. 483.

149) E. Knape, in Finska Läkaresällsp. Homdl. 1899, Bd. **41**, S. 978 (cit. nach Virchow-Hirsch 1900, Bd. I, S. 392).

150) G. Gola, „Über das Verhalten einiger Eisenverbindungen bei der künstlichen Verdauung." (Giorn. dell' accad. Med. di Torino 1899, S. 139) cit. nach Malys Jbt., Bd. **30**.

1900. 151) A. Hofmann, Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Virchows Archiv, Bd. **160**, Heft 2.

151a) Rich. Laspeyres, Über die Umwandlung des subkutan injicierten Hämoglobins bei Vögeln. Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. **43**, 1900, p. 311.

152) P. Figaroli, Über die Ausscheidung des Eisens mit dem Urin bei endovenösen Injektionen. Assoziazione medico chirurg. di Parma Seduta, 5, X (cit. nach Malys Jbt. Bd. **30**.)

153) Ch. Dhèré, Sur l'élimination de fer par le suc gastrique. Compt. rend. d. l. société d. biol. 1900, S. 579—599.

154) Derselbe, L'élimination du fer par l'estomac. Arch. de physiol. et d. path. génér. 1900 p. 519—524 (cit. nach Sattler.)

155) Nathan, in Deutsch. medizin. Wochenschr. 1900, No. 8, S. 132 (cit. nach Virchow-Hirsch 1900, I, 392.

156) P. Marfori, „Beitrag zur Kenntnis d. Eisenresorption im Verdauungskanal" (Ann. de farmacoterapia etc. 1900, Heft I) (cit. nach Maly's Jbt., Bd. **30**.

157) A. Jolles und F. Winkler, Über die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. **44**, S. 464.

158) M. Cloëtta, Kann das medikamentöse Eisen nur im Duodenum resorbiert werden? Ibid. Bd. **44**, S. 363.

159) Fr. Müller, Experimentelle Beiträge zur Eisen-Therapie. Deutsch. med. Wochenschr. 1900, No. 51.

160) Nicola, Das Eisen im normalen Urin. Giorn. della R. Accad. di med. di Torino 1900, Bd. 63, 870 (cit. nach Dhèré).

1901. 161) Fr. Müller, Beiträge zur Frage nach d. Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Virchow's Archiv Bd. **164**, 436.

162) A. Jaquet, Über die Resorbierbarkeit der anorganischen Eisenverbindungen im Organismus. Therapeut. Monath. Bd. **15**, 1901, S. 333.

162a) P. Hoffmann, Über den Eisengehalt des Harns. Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. **40** p. 73.

1902. 163) G. Matrai, Pester medizinisch-chirurgische Presse No. 13, S. 292 (cit. nach Virchow-Hirsch Jbt.)

164) Fr. Müller, Die wissenschaftlichen Grundlagen der Eisen-Therapie. Medizin. Woche. No. 38, S. 389 (cit. nach Virchow-Hirsch Jbt.)

165) Landau, Experiment. Untersuchungen über das Verhalten des Eisens usw. Zeitschr. f. klin. Mediz., Bd. **46**, S. 223.

166) Gierke, Über den Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virchow's Archiv, Bd. **167**, 1902, S. 318.

167) G. Zickgraf, Über eine neue Bestimmung des Eisens im Harn. Zeitschr. f. analyt. Chem., Bd. **41**, 1902.

168) A. Neumann, Einfache Veraschungsmethode (Säuregemisch-Veraschung) und vereinfachte Bestimmung von Eisen etc. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **37**, S. 115.

169) A. Neumann und A. Mayer, Über die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ibid. Bd. **37**, S. 143.

1903. 170) E. Biernatzki, Über die Leistungsfähigkeit der Eisen-Therapie. Wiener med. Wochenschr. No. 18 u. 19.

171) S. Tartakowsky, Die Resorptionswege des Eisens beim Kaninchen. Pflüger's Arch., Bd. **100**, S. 586.

1904. 172) S. Tartakowsky, Über die Resorption und Assimilation des Eisens. Pflüger's Arch., Bd. **101**, S. 423.

173) H. Sattler, Über die Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal bei Hunden und Katzen. Inaug.-Dissert., Kiel 1904.

173a) N. Tarugi, Über das angebliche Auftreten von Rhodaneisen und über die Konstitution des Hämoglobins. Gazz. chim. ital. **34**, II, p. 326; ref. in Chem. Cbl. 1905, I, p. 261.

1905. 174) W. Stoetzner, Über Metallfärbungen verkalkter Gewebeteile. Virchow's Arch. Bd. **180**, 1905, S. 362.

175) Masao Takayama, Beiträge zur Toxikologie und gerichtlichen Medizin. Stuttgart 1905. Mit 4 z. T. farbigen Tafeln.

Die Anregung und Anleitung zu dieser Arbeit, sowie die beständige Unterstützung während ihrer Ausführung verdanke ich Herrn Professor Kobert; ich möchte ihm, meinem hochverehrten Lehrer, auch an dieser Stelle von Herzen meinen aufrichtigen Dank für alles aussprechen. Ebenso habe ich Herrn Geheimrat Professor Thierfelder herzlichst zu danken, daß er mir in so freundlicher Weise die Hilfsmittel seines Institutes zur Verfügung stellte und mir jeder Zeit seinen Rat und seine Unterstützung zu Teil werden ließ.

VITA.

Ich, Max Werner Hueck, bin geboren am 18. April 1882 zu Lüdenscheid in Westfalen, als Sohn des verstorbenen Fabrikanten Ernst Hueck und seiner gleichfalls verstorbenen Frau Clara, geb. Noelle. Bis Ostern 1893 besuchte ich das Progymnasium meiner Vaterstadt Lüdenscheid, war dann ein Jahr im Gymnasium zu Höxter a. d. Weser, und von Ostern 1894 besuchte ich die Klosterschule Ilfeld a. Harz, wo ich Ostern 1900 das Abiturienten-Examen bestand. Bis zum Sommer 1901 studierte ich dann Medizin in Tübingen, machte im Sommer 1901 mit meinem Großvater größere Reisen, von Herbst 1901 bis Ostern 1903 studierte ich Medizin in Rostock, wo ich auch Ostern 1903 die ärztliche Vorprüfung bestand; bis Ostern 1904 studierte ich in München und sodann wieder in Rostock Medizin, und beendete hier Ende Juni 1905 das medizinische Staatsexamen.